

Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms

Kurzversion 1.0 – Mai 2013

AWMF-Registernummer 032/0530L

Leitlinie (Kurzversion)

Inhaltsverzeichnis

1. Informationen zu dieser Kurzversion	4
1.1. Herausgeber	4
1.2. Finanzierung der Leitlinie	4
1.3. Federführende Fachgesellschaft.....	4
1.4. Kontakt	4
1.5. Zitierweise	4
1.6. Besonderer Hinweis	5
1.7. Weitere Leitliniendokumente	5
1.8. Verantwortlichkeiten	6
1.8.1. Autoren der Leitlinie	6
1.8.2. Methodische Begleitung.....	7
1.9. Verwendete Abkürzungen	8
2. Grundlagen der Methodik	10
2.1. Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford.....	10
2.2. Schema der Empfehlungsgraduierung.....	12
2.3. Statements.....	12
2.4. Good Clinical Practice (GCP).....	13
2.5. Finanzierung der Leitlinie und Darlegung möglicher Interessenkonflikte	13
2.6. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren.....	13
3. Konsenterte und abgestimmte Empfehlungen und Statements	14
3.1. Risikofaktoren und Epidemiologie.....	14
3.2. Prävention	14
3.2.1. Primärprävention	14
3.2.2. Sekundärprävention.....	15
3.3. Früherkennung.....	15
3.4. Diagnostik	16

3.4.1.	Biopsie und Histopathologie	16
3.4.2.	Bildgebende Verfahren.....	16
3.4.3.	Laborparameter	17
3.4.4.	Diagnosealgorithmus.....	17
3.4.5.	Staging und Klassifikation.....	20
3.5.	Kurative Verfahren bzw. auf die Leber beschränkte Verfahren	20
3.5.1.	Patienten ohne Leberzirrhose.....	20
3.5.2.	Patienten mit Leberzirrhose und einem HCC	20
3.5.3.	Transarterielle Verfahren	24
3.5.4.	Strahlentherapie	25
3.6.	Systemische bzw. nicht auf die Leber beschränkte Verfahren	25
3.6.1.	Patientenselektion für eine systemische Therapie.....	25
3.6.2.	Indikation für eine Zweitlinientherapie	26
3.6.3.	Sonderfall nicht-zirrhotische Leber	26
3.7.	Supportivtherapien.....	27
3.7.1.	Ernährung	27
3.7.2.	Palliativtherapie	27
3.7.3.	Rehabilitation, Sport- und Bewegungstherapie.....	27
3.7.4.	Psychoonkologie.....	28
4.	Qualitätsindikatoren.....	29
5.	Tabellenverzeichnis.....	29
6.	Abbildungsverzeichnis	29
7.	Literaturverzeichnis.....	30

1. Informationen zu dieser Kurzversion

1.1. Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V.

1.2. Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Onkologischen Leitlinienprogramms gefördert.

1.3. Federführende Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)



1.4. Kontakt

Leitlinienprogramm Onkologie Office
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
Kuno-Fischer-Straße 8
14057 Berlin

leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de
www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.5. Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Kurzversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 032-053OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>

1.6. Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, so dass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zurzeit der Drucklegung der Versorgungsleitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der OL-Redaktion mitgeteilt werden.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Die Leitlinie ist in allen ihren Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der OL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der OL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

1.7. Weitere Leitliniendokumente

Die Inhalte dieser Kurzversion beziehen sich auf die Langversion der S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms“, welche über folgende Seiten zugänglich ist:

<http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html>

<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/OL/leitlinien.html>

http://www.krebsgesellschaft.de/wub_llevidenzbasiert_120884.html

<http://www.dgvs.de/508.php>

Neben der Kurzversion gibt es folgende ergänzende Dokumente:

- Langversion
- Leitlinienreport

Eine Patientenleitlinie ist zurzeit in Erstellung und wird voraussichtlich im Laufe des Jahres 2013 erscheinen.

Alle diese Dokumente werden ebenfalls auf den oben genannten Homepages abrufbar sein.

1.8. Verantwortlichkeiten

1.8.1. Autoren der Leitlinie

Koordination:

Prof. Dr. med. Tim Greten, National Institutes of Health, National Cancer Institute, Bethesda, USA

Prof. Dr. med. Nisar Malek, Innere Medizin I, Universitätsklinik Tübingen

Dr. med. Sebastian Schmidt, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover

Petra Huber, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover

Beteiligte Organisationen:

- Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie (PSO)
- Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)
- Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Onkologie (APO)
- Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin (ASORS)
- Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (CAO-V)
- Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGVC)
- Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCh)
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)
- Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimal-invasive Therapie (DeGIR)
- Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)
- Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)
- Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGPall)
- Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)
- Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)
- Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)
- Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)
- Deutsche Röntgengesellschaft, Gesellschaft für medizinische Radiologie (DRG)
- Deutsche Leberhilfe e.V.
- Deutsche Leberstiftung
- Konferenz Onkologische Krankenpflege (KOK)
- Lebertransplantierte Deutschland e.V.

Mitglieder der Leitliniengruppe: (Funktionen siehe Leitlinie Langversion und Methodenreport)

Arends J., Bartenstein P., Bechstein W., Bernatik T., Bitzer M., Chavan A., Dollinger M., Domagk D., Drognitz O., Dux M., Farkas S., Folprecht G., Galle P., Geissler M., Gerken G., Habermehl D., Helmberger T., Herfarth K., Hoffmann R.-T., Holtmann M., Huppert P., Jakobs T., Keller M., Klempnauer J., Kolligs F., Körber J., Lang H., Lehner F., Lordick F., Lubienski A., Manns M.P., Mahnken A., Möhler M., Mönch C., Neuhaus P., Niederau C., Ocker M., Otto G., Pereira P., Pott G., Riemer J., Ringe K., Ritterbusch U., Rummeny E., Schirmacher P., Schlitt H.J., Schmitz V., Schuler A., Seehofer D., Schlottmann K.,

Schweinitz von D., Schulze-Bergkamen H., Straßburg C.P., Stroszczynski C., Strobel D., Sitter H., Tannapfel A., Trojan J., van Thiel I., Vogel A., Wacker F., Wedemeyer H., Wege H., Weinmann A., Wittekind C., Wörmann B., Zech C.J.

1.8.2. Methodische Begleitung

1. durch das Leitlinienprogramm Onkologie

Prof. Dr. Ina Kopp, AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement,
Philipps-Universität Marburg

Dr. Markus Follmann, MPH MSc, Berlin (DKG)

Dr. Simone Wesselmann, Berlin (DKG)

2. durch externe Auftragnehmer:

PD Dr. Helmut Sitter, Institut für Chirurgische Forschung,
Philipps-Universität Marburg

3. durch die federführende Fachgesellschaft (DGVS):

PD Dr. Katarina Dathe

PD Dr. Petra Lynen Jansen (DGVS)

1.9. Verwendete Abkürzungen

Abkürzung	Bedeutung
AASLD	American Association for the Study of the Liver
AFP	α -Fetoprotein
AHB	Anschlussheilbehandlung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
CDR	Clinical Decision Rule
CE-US	Kontrastmittelsonographie
CE-CT	kontrastmittelgestützte Computertomographie
CE-MRT	kontrastmittelgestützte Magnetresonanztomographie
CT	Computertomographie
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
EASL	European Association for the Study of the Liver
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Empfehlungsgrad, A = starke Empfehlung, B = Empfehlung, 0 = offene Empfehlung, ST = Statement
GCP	Good Clinical Practice-Point
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatocellular Carcinoma (Hepatozelluläres Karzinom)
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDV	Hepatitis Delta
ICC	Intrahepatisches Cholangiokarzinom
KM	Kontrastmittel
LoE	Level of Evidence; Evidenzniveau
MRT	Magnetresonanztomographie
NAFLD	nicht-alkoholische Fettlebererkrankung
NASH	nicht-alkoholische Steatohepatitis
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OL	Leitlinienprogramm Onkologie
PEI	perkutane Ethanolinjektion
pTNM	pathologische Klassifikation von Tumor, Lymphknoten und Metastasen

Abkürzung	Bedeutung
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RFA	Radiofrequenz-Ablation
SR	Systematische Review
STIKO	Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut
ST	Statement
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TNM	Tumor-Lymphknoten-Metastasen
V.a.	Verdacht auf
WHO	World Health Organisation

2. Grundlagen der Methodik

2.1. Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford

Zur Klassifikation des Verzerrungsrisikos der identifizierten Studien wurde in dieser Leitlinie das in Tabelle 1 aufgeführte System des Oxford Centre for Evidence-based Medicine in der Version von 2009 verwendet. Dieses System sieht die Klassifikation der Studien für verschiedene klinische Fragestellungen (Nutzen von Therapie, prognostische Aussagekraft, diagnostische Wertigkeit) vor.

Tabelle 1: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version März 2009)

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
1a	SR (with homogeneity of RCTs)	SR (with homogeneity) of inception cohort studies; CDR validated in different populations	SR (with homogeneity) of Level 1 diagnostic studies; CDR with 1b studies from different clinical centres	SR (with homogeneity) of prospective cohort studies	SR (with homogeneity) of Level 1 economic studies
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval)	Individual inception cohort study with > 80% follow-up; CDR validated in a single population	Validating cohort study with good reference standards; or CDR tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses
1c	All or none	All or none case-series	Absolute SpPins and SnNouts	All or none case-series	Absolute better-value or worse-value analyses
2a	SR (with homogeneity) of cohort studies	SR (with homogeneity) of either retrospective cohort studies or untreated control	SR (with homogeneity) of Level > 2 diagnostic studies	SR (with homogeneity) of 2b and better studies	SR (with homogeneity) of Level > 2 economic Studies

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
		groups in RCTs			
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., < 80% follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR or validated on split-sample only	Exploratory cohort study with good reference standards; CDR after derivation, or validated only on split-sample or databases	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses
2c	"Outcomes" Research; Ecological studies	"Outcomes" Research		Ecological studies	Audit or outcomes Research
3a	SR (with homogeneity) of case-control studies		SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity*) of 3b and better studies
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study, or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis
5	Expert opinion without	Expert opinion without	Expert opinion without	Expert opinion without	Expert opinion without explicit critical appraisal,

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
	explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	or based on economic theory or "first principles"

2.2. Schema der Empfehlungsgraduierung

Die OL-Methodik sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinien-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurde ein durch die AWMF moderierter, mehrteiliger nominaler Gruppenprozess durchgeführt. Am Ende dieses Gruppenprozesses wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträgern formal abgestimmt.

In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements und Empfehlungen das Evidenzlevel der zugrunde liegenden Studien sowie bei Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe Tabelle 2) die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Tabelle 2: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Syntax
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

2.3. Statements

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

2.4. Good Clinical Practice (GCP)

Als 'Good Clinical Practice (GCP)' werden Empfehlungen bezeichnet, zu denen keine Recherche nach Literatur durchgeführt wurde. In der Regel adressieren diese Empfehlungen Vorgehensweisen der guten klinischen Praxis, zu denen keine wissenschaftlichen Studien notwendig sind bzw. erwartet werden können. Für die Graduierung der GCPs wurden keine Symbole verwendet, die Stärke der Empfehlung ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in Tabelle 2.

2.5. Finanzierung der Leitlinie und Darlegung möglicher Interessenkonflikte

Die Deutsche Krebshilfe stellte über das Leitlinienprogramm Onkologie (OL) die finanziellen Mittel zur Verfügung. Diese Mittel wurden eingesetzt für Personalkosten, Büromaterial, Literaturbeschaffung und die Konsensuskonferenzen (Raummieten, Technik, Verpflegung, Moderatorenhonorare, Reisekosten der Teilnehmer). Die Reisekosten wurden entsprechend dem Bundes-Dienstreisegesetz bzw. nach den in der DKG üblichen Richtlinien erstattet. Die Erarbeitung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation. Alle Mitglieder legten während des Leitlinienprozesses eine schriftliche Erklärung zu eventuell bestehenden Interessenkonflikten vor, die im Leitliniensekretariat vorliegen. Diese sind darüber hinaus im Leitlinienreport (<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>) aufgeführt und können hier eingesehen werden. An dieser Stelle möchten wir allen Mitarbeitern für ihre ausschließlich ehrenamtliche Mitarbeit an dem Projekt danken.

2.6. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird auf 3 Jahre geschätzt. Vorgesehen sind regelmäßige Aktualisierungen, bei dringendem Änderungsbedarf, werden diese gesondert publiziert. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat adressiert werden:

Leitliniensekretariat S3-Leitlinie HCC
Petra Huber/Dr. med. Sebastian Schmidt
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neubergstr. 1
D-30625 Hannover
Tel: 0511/532-6763

Schmidt.sebastian@mh-hannover.de
Huber.petra@mh-hannover.de

14.06.2016: Gültigkeit nach
Überprüfung durch das
Leitliniensekretariat verlängert bis
30.04.2018

3. Konsentiierte und abgestimmte Empfehlungen und Statements

3.1. Risikofaktoren und Epidemiologie

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.1.	Patienten mit einer Leberzirrhose haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines HCCs.	ST	1a	AASLD [1]
3.2.	Das Vorhandensein einer chronischen Hepatitis-B-Virusinfektion erhöht das HCC-Risiko auch ohne Leberzirrhose.	ST	1a	AASLD [1]
3.3.	Patienten mit einer nicht-alkoholischen Fettleberhepatitis haben auch ohne Zirrhose ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines HCCs.	ST	2b	De Novo [2-4]

3.2. Prävention

3.2.1. Primärprävention

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.4.	Die Hepatitis-B-Impfung verhindert die HBV-Infektion und reduziert dadurch die HCC-Inzidenz insbesondere in den Endemiegebieten.	ST	1a	[5]
3.5.	Eine Hepatitis-B-Impfung soll in Deutschland gemäß den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission am Robert-Koch-Institut (STIKO) durchgeführt werden.	A	1a	[5]
3.6.	Alkohol verschlechtert den Verlauf chronischer Lebererkrankungen und erhöht die HCC-Inzidenz.		GCP	
3.7.	Bei Lebererkrankungen jeglicher Ätiologie sollte eine strikte Alkoholkarenz eingehalten werden.		GCP	

3.2.2. Sekundärprävention

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.8.	Patienten mit chronischer HBV-, HBV/HDV- und HCV-Infektion sollen gemäß den aktuellen DGVS-S3-Leitlinien behandelt werden.		GCP	
3.9.	Bei Patienten mit anderen chronischen Lebererkrankungen soll die zugrunde liegende Erkrankung, falls möglich, behandelt werden, um die Progression der Lebererkrankung zu verhindern.		GCP	
3.10.	Durch Gewichtsreduktion kann die Progression einer nicht-alkoholischen Fettleberhepatitis verhindert werden.	ST	3a	[6]
3.11.	Eine medikamentöse Therapie zur Behandlung der NAFLD/NASH ist bislang nicht etabliert.	ST	1a	[6-7]
3.12.	Die Behandlung mit Metformin bei Patienten mit nicht-insulinabhängigem Diabetes mellitus reduziert das HCC-Risiko.	ST	3b	[8-10]

3.3. Früherkennung

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.13.	Allen Patienten mit Leberzirrhose, Patienten mit chronischer Hepatitis B und Fettleberhepatitis sollte eine Früherkennungsuntersuchung angeboten werden, sofern sie einer HCC-Therapie zugeführt werden können.	B	1b	AASLD [1]
3.14.	Die Früherkennung mittels Sonographie der Leber sollte als qualitätsgesicherte Untersuchung durchgeführt werden. (Geräteklasse DEGUM Stufe II, Ärzte DEGUM Stufe II, siehe Erläuterungen im Hintergrundtext)		GCP	
3.15.	Bei diesen Patienten soll alle 6 Monate eine Sonographie der Leber durchgeführt werden. Diese kann durch eine zusätzliche AFP-Bestimmung erweitert werden.		GCP	

3.4. Diagnostik

3.4.1. Biopsie und Histopathologie

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.16.	Biopsische Verfahren sollen nur dann eingesetzt werden, wenn sich aus den Befunden eine therapeutische Konsequenz ergeben kann.		GCP	
3.17.	Die Typisierung des HCCs soll sich nach der aktuellen WHO-Klassifikation richten. Hierbei sind zum einen Sonderformen (fibrolamelläres HCC und mischdifferenzierte Tumoren (kombiniertes HCC/ICC)) und auch das frühe HCC vom progredienten HCC zu unterscheiden. Gegebenenfalls ist eine Unterscheidung von Sonderformen des intrahepatischen Cholangiokarzinoms, Lebermetastasen und auch benignen Lebertumoren erforderlich.		GCP	
3.18.	Die Bearbeitung und Befundung eines Resektates oder Explantates soll die Ausdehnung des Tumors (Staging) gemäß der aktuellen TNM-Klassifikation, seinen Typ (Typing) und Differenzierungsgrad (Grading) und den Status des Resektatrandes (R-Klassifikation) sowie den Status der nicht-tumorösen Leber ermitteln.		GCP	
3.19.	Die Diagnose eines HCCs kann in vielen Fällen mit Hilfe der konventionellen Histologie gestellt werden. In Abhängigkeit vom histopathologischen Erscheinungsbild können weitere, insbesondere immunhistologische Untersuchungen zur Sicherung der Diagnose eingesetzt werden.		GCP	

3.4.2. Bildgebende Verfahren

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.20.	Die arterielle Hypervaskularisation mit raschem Auswaschen des Kontrastmittels und relativer Kontrastumkehr zum umgebenden Leberparenchym ist bei Patienten mit Hochrisiko ein ausreichend sicherer Nachweis eines HCCs. * bei Patienten, die innerhalb der Mailand-Kriterien liegen und für eine Lebertransplantation gelistet werden sollen, müssen die Regularien der Eurotransplant beachtet werden (vgl. hierzu Abschnitt 3.5.2.1)	ST	2b	De Novo [11-14]
3.21.	Dieses Kontrastverhalten soll mit einem 3-phasig kontrastverstärkten Schnittbildverfahren nachgewiesen werden.	A	2b	De Novo [11-17]

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.22.	Ausmaß und Gefäßeinbruch des Tumors sollen bei jedem HCC durch ein kontrastmittelverstärktes Schnittbildverfahren beurteilt werden. Bei HCC mit Multifokalität und / oder V.a. Gefäßeinbruch sollen extrahepatische Metastasen des HCCs abgeklärt werden.			GCP
3.23.	Für die intrahepatische Ausbreitungsdiagnostik sollte vorzugsweise die KM-MRT eingesetzt werden.	B	1a	De Novo [18]
3.24.	Für die extrahepatische Ausbreitungsdiagnostik wird eine Thorax-CT empfohlen.			GCP

3.4.3. Laborparameter

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.25.	Tumormarker im Serum sollen beim hepatozellulären Karzinom aufgrund der geringen Spezifität nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden.	A	1a	AASLD [1]
3.26.	Tumormarker können im Rahmen der Verlaufsbeurteilung hilfreich sein.			GCP

3.4.4. Diagnosealgorithmus

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.27.	Malignitätsverdächtige Leberuntherde sind in einer therapierelevanten Konstellation unabhängig von der Größe abzuklären, um eine gezielte Therapie primärer und nicht-primärer Lebertumoren möglichst frühzeitig beginnen zu können.			GCP
3.28.	Bei malignitätsverdächtigen Leberuntherden < 2 cm ohne charakteristisches Kontrastmittelverhalten in der initialen Schnittbildgebung erreicht die Histologie die höchste Spezifität und sollte primär zur diagnostischen Abklärung eingesetzt werden.	B	3b	De Novo [19-22]
3.29.	Bei Leberuntherden \geq 1 cm kann eine zweite Kontrastmittelverstärkte Bildgebung erfolgen.	0	2b	De Novo [11, 23]
3.30.	Bei Leberuntherden < 1 cm sollte der Leberuntherd nach 3 Monaten mittels des bestgeeigneten kontrastmittelverstärkten Verfahrens kontrolliert werden.	B	4	De Novo [24]

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.31.	Bei malignitätsverdächtigen Leberrundherden ≥ 2 cm ohne charakteristisches Kontrastmittelverhalten in der initialen Schnittbildgebung sind Histologie und kontrastmittelverstärkte bildgebende Verfahren in ihrer Sensitivität und Spezifität bezüglich der Tumordiagnose vergleichbar; primär sollte eine zweite kontrastmittelverstärkte Bildgebung eingesetzt werden. Alternativ kann eine histologische Abklärung erfolgen.	B	2b	De Novo [11]

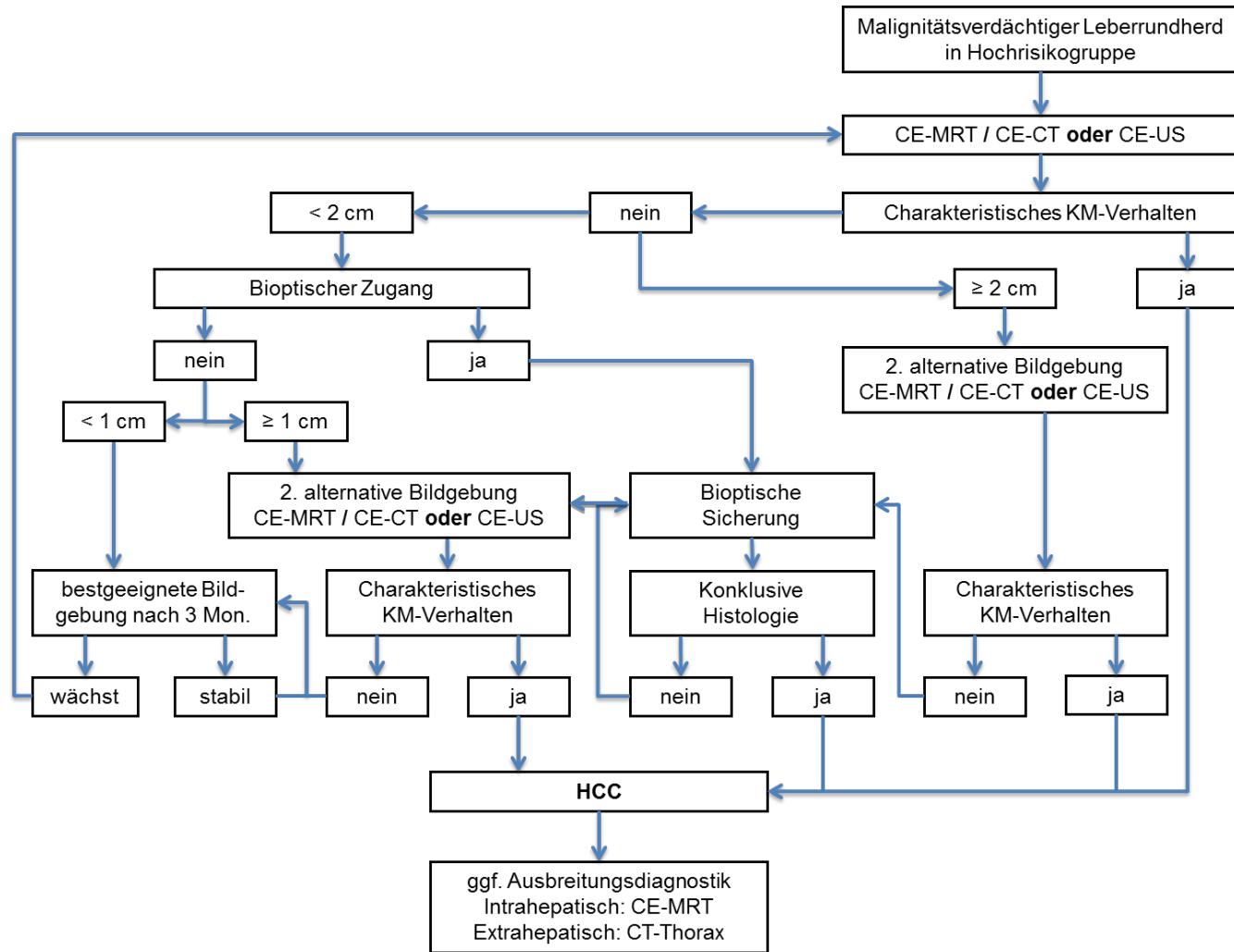


Abbildung 1: Diagnostischer Algorithmus bei malignitätsverdächtigen Leberrundherden

3.4.5. Staging und Klassifikation

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.32.	Die pTNM-Klassifikation soll als morphologisches Staging eingesetzt werden. Um die Prognose eines hepatozellulären Karzinoms beurteilen zu können, sollte das Staging-System zusätzlich das Tumorstadium, die Leberfunktion und den körperlichen Leistungszustand des Patienten sowie den Effekt der Therapie auf die Lebenserwartung berücksichtigen. Die BCLC-Klassifikation sollte daher als integriertes Staging in der Therapiestratifikation des HCCs eingesetzt werden.		GCP	

3.5. Kurative Verfahren bzw. auf die Leber beschränkte Verfahren

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.33.	Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom sollen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden.		GCP	

3.5.1. Patienten ohne Leberzirrhose

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.34.	Patienten mit potentiell resektablem HCC ohne Zirrhose sollen reseziert werden.	A	2b	AASLD [1]
3.35.	Die Beurteilung der Resektabilität soll durch einen in der hepatobiliären Chirurgie erfahrenen Chirurgen erfolgen.		GCP	

3.5.2. Patienten mit Leberzirrhose und einem HCC

3.5.2.1. Transplantation

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.36.	Das gesicherte HCC ist innerhalb der "Mailand-Kriterien" (ein Herd < 5cm, maximal 3 Herde < 3cm) eine Indikation für die Lebertransplantation.	ST	3	AASLD [1]
3.37.	Bei Tumoren außerhalb der Mailand-Kriterien kann eine Transplantation erwogen werden.* * Hierbei müssen die Richtlinien der Bundesärztekammer beachtet werden.		GCP	

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.38.	Bei Vorliegen von extrahepatischer Tumormanifestation oder makroskopischer Gefäßinvasion soll eine Lebertransplantation nicht durchgeführt werden.	A	4	AASLD [1]
3.39.	Patienten mit einem HCC, Leberzirrhose und potentiell resektablen/abladierebaren Tumoren sollten in einem Lebertransplantationszentrum vorgestellt werden.	GCP		

3.5.2.2. Patienten mit 1-3 Tumoren < 3 cm

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.40.	Bei CHILD-A- und CHILD-B-Zirrhose mit adäquater Leberfunktion und nur gering- oder mäßiggradiger portaler Hypertension (Bilirubin < 2mg/dl; keine Splenomegalie, Thrombozyten > 100.000) sollte bei bis 3 HCC-Herden < 3 cm eine Radiofrequenz-Ablation (RFA) oder eine Resektion durchgeführt werden	GCP		

3.5.2.3. Patienten mit 1-3 Tumoren 3-5 cm

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.41.	Bei CHILD-A- und CHILD-B-Zirrhose mit adäquater Leberfunktion und nur gering- oder mäßiggradiger portaler Hypertension (Bilirubin < 2mg/dl; keine Splenomegalie, Thrombozyten > 100.000) sollte bei bis zu 3 HCC-Herden > 3 cm und < 5 cm eine individuelle Abwägung zwischen Radiofrequenz-Ablation (RFA) und Resektion interdisziplinär erfolgen.	GCP		
3.42.	Bei CHILD-A- und CHILD-B-Zirrhose mit adäquater Leberfunktion und nur gering- oder mäßiggradiger portaler Hypertension (Bilirubin < 2mg/dl; keine Splenomegalie, Thrombozyten > 100.000) soll, wenn bei einem HCC-Herd > 3cm und < 5 cm eine Radiofrequenz-Ablation (RFA) durchgeführt wird, vorher embolisiert werden.	A	1a	De Novo [25-30]

3.5.2.4. Patienten mit Tumoren > 5 cm

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.43.	Bei CHILD-A- und CHILD-B-Zirrhose * mit adäquater Leberfunktion und ohne portale Hypertension, geeigneter Lokalisation und ausreichender Leberreserve kann bei einer Tumorgroße > 5 cm eine Resektion durchgeführt werden.	GCP		

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.44.	Die Resektabilität wird bestimmt durch anatomische und funktionelle Kriterien. Die Indikation zur Resektion orientiert sich an der lokalen Resektabilität, den Behandlungsmöglichkeiten eines evtl. extrahepatischen Tumorwachstums und an der allgemeinen Operabilität. Die Resektabilität soll durch einen erfahrenen hepatobiliären Chirurgen festgestellt werden.		GCP	

3.5.2.5. Ablationsverfahren

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.45.	Die Radiofrequenz-Ablation (RFA) sollte als Standardmethode der perkutanen Lokalablation des HCCs betrachtet werden.	B	2b	De Novo [31-32]
3.46.	Die perkutane Ethanol Injektion (PEI/PAI) soll nicht zur Therapie von HCCs genutzt werden, die für eine Resektion oder Radiofrequenz-Ablation (RFA) geeignet sind.	A	1a	De Novo [33-38]

3.5.2.6. Bridgingverfahren und Verfahren zum Downstaging

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.47.	Bridgingverfahren sollen durchgeführt werden, wenn mit einer längeren Wartezeit bis zur Lebertransplantation zu rechnen ist.		GCP	
3.48.	Für das Bridging können Radiofrequenz-Ablation (RFA), transarterielle Chemoembolisation (TACE) oder Resektion eingesetzt werden.	0	4	De Novo [39-48]

3.5.2.7. Stellenwert einer adjuvanten Therapie

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.49.	Die Therapie einer chronischen HCV- oder HBV-Infektion nach Lebertransplantation und HCC sollte nach den gültigen Therapieempfehlungen der S3-Leitlinien der DGVS für diese Infektionen unabhängig von der Transplantationsindikation evaluiert und durchgeführt werden.	B	3b	[5, 49]
3.50.	Die Therapie einer chronischen HCV- oder HBV-Infektion nach Ablation und Resektion richtet sich nach den S3-Leitlinien der DGVS für HBV- und HCV-Infektionen.		GCP	

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.51.	Eine adjuvante systemische Therapie u.a. auch mit Interferon oder Sorafenib nach Lebertransplantation, Resektion oder Ablation bei HCC kann derzeit nicht empfohlen werden.	0	1a	De Novo [50-53]
3.52.	Es kann keine Empfehlung für die Verwendung einer bestimmten Immunsuppression nach Lebertransplantation bei HCC gegeben werden.	0	3b	De Novo [54-60]

3.5.2.8. Nachsorge

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.53.	<p>Diagnostische Verfahren sollen nur dann eingesetzt werden, wenn sich aus den Befunden eine therapeutische Konsequenz ergeben kann.</p> <p>Eine Erfolgskontrolle nach Ablation sollte nach 4 Wochen mittels mehrphasischem Schnittbildverfahren durchgeführt werden.</p> <p>Die Nachsorge soll alle 3-6 Monate für 2 Jahre mittels mehrphasischer Schnittbildgebung (bevorzugt MRT) erfolgen.</p> <p>Nach Abschluss der Nachsorge sollen die Patienten wieder in das Früherkennungsprogramm eingeschlossen werden.</p> <p>Eine extrahepatische Diagnostik in der Nachsorge soll symptomorientiert erfolgen.</p> <p>Bei positivem AFP-Befund zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sollte eine AFP-Kontrolle nach Ablation alle 3 Monate für 2 Jahre, dann alle 6 Monate durchgeführt werden.</p>		GCP	
3.54.	<p>Diagnostische Verfahren sollen nur dann eingesetzt werden, wenn sich aus den Befunden eine therapeutische Konsequenz ergeben kann.</p> <p>Die Nachsorge soll alle 3-6 Monate für 2 Jahre mittels mehrphasischer Schnittbildgebung (bevorzugt MRT) erfolgen.</p> <p>Nach Abschluss der Nachsorge sollen die Patienten wieder in das Früherkennungsprogramm eingeschlossen werden.</p> <p>Eine extrahepatische Diagnostik in der Nachsorge soll symptomorientiert erfolgen.</p> <p>Bei positivem AFP-Befund zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sollte eine AFP-Kontrolle nach Resektion alle 3 Monate für 2 Jahre, dann alle 6 Monate durchgeführt werden.</p>		GCP	

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.55.	<p>Die Nachsorge soll alle 3-6 Monate für 2 Jahre mittels mehrphasischer Schnittbildgebung (bevorzugt MRT) durchgeführt werden.</p> <p>Nach Abschluss der Nachsorge sollen die Patienten wieder in das Früherkennungsprogramm eingeschlossen werden.</p> <p>Eine extrahepatische Diagnostik in der Nachsorge soll symptomorientiert erfolgen.</p> <p>Bei positivem AFP-Befund zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sollte eine AFP-Kontrolle nach Transplantation alle 3 Monate für 2 Jahre, dann alle 6 Monate durchgeführt werden.</p>		GCP	
3.56.	Die Nachsorge soll in enger Absprache mit dem Transplantationszentrum erfolgen.		GCP	

3.5.3. Transarterielle Verfahren

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.57.	Die transarterielle Chemoembolisation (TACE) soll bei Patienten durchgeführt werden, bei denen ein kuratives Verfahren nicht möglich ist und die folgende Kriterien aufweisen: solitäres oder multifokales HCC ohne extrahepatische Metastasierung und ECOG ≤ 2 , im Stadium CHILD-Pugh A oder B.	A	1b	De Novo [61-62]
3.58.	Die Indikation zur transarteriellen Chemoembolisation (TACE) soll in einem interdisziplinären Tumorboard gestellt werden.		GCP	
3.59.	Im Einzelfall kann die transarterielle Chemoembolisation (TACE) bei nicht führender systemischer Metastasierung erwogen werden.		GCP	
3.60.	Die transarterielle Chemoembolisation (TACE) kann bei Patienten bei segmentaler Pfortaderthrombose erwogen werden		GCP	
3.61.	Die transarterielle Chemoembolisation (TACE) soll, dem Vaskularisationsmuster der Tumorherde angepasst, so selektiv wie möglich erfolgen. Intraarterielle Applikationen von Cytostatika und Embolisaten sollen kombiniert werden und möglichst zeitgleich erfolgen. Das Tumorgewebe soll dabei möglichst vollständig devaskularisiert werden.	A	1a	De Novo [63]
3.62.	Eine alleinige transarterielle Embolisation kann bei Kontraindikation für ein Chemotherapeutikum durchgeführt werden.		GCP	

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.63.	Eine alleinige intraarterielle Chemotherapie sollte nicht durchgeführt werden.		GCP	
3.64.	Die Beurteilung des lokalen Therapieansprechens soll mittels kontrastverstärkter CT oder MRT frühestens 4 Wochen und spätestens 3 Monate nach transarterieller Chemoembolisation (TACE) erfolgen. Dabei sollen mehrphasische Untersuchungstechniken eingesetzt werden mit mindestens einer arteriellen und einer portalvenösen Kontrastierungsphase. Im Falle der CT ist nach konventioneller transarterieller Chemoembolisation (TACE) mit Lipiodol zusätzlich eine native Serie erforderlich.		GCP	
3.65.	Bei Progress, gutem Ansprechen oder Verschlechterung der Leberfunktion soll eine Wiedervorstellung im Tumorboard erfolgen		GCP	
3.66.	Zur Bewertung des lokalen Ansprechens nach transarterieller Chemoembolisation (TACE) sollen die RECIST-Klassifikation und die EASL-Klassifikation verwendet werden.		GCP	

3.5.4. Strahlentherapie

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.67.	Die konventionelle perkutane Strahlentherapie kann bei Patienten mit einem HCC außerhalb von Studien nicht empfohlen werden.		GCP	

3.6. Systemische bzw. nicht auf die Leber beschränkte Verfahren

3.6.1. Patientenselektion für eine systemische Therapie

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.68.	Bei HCC-Patienten im Stadium Child-Pugh A mit Fernmetastasen oder einer hepatischen Tumormanifestation, die lokoregionär nicht kontrolliert werden kann, mit einem ECOG-Status 0-2 und einer Lebenserwartung von > 3 Monaten, soll eine Systemtherapie mit Sorafenib angeboten werden.	A	1a	AASLD [1]
3.69.	Außer Sorafenib sollte eine Systemtherapie mit Einzelsubstanzen, eine Kombinationschemotherapie, eine intraarterielle Chemotherapie oder eine Kombination von Chemotherapie und Strahlentherapie nur im Rahmen von klinischen Studien durchgeführt werden.	B	2a	AASLD [1]

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.70.	Die palliative Therapie mit Sorafenib sollte nicht über einen symptomatischen und radiologischen Progress hinaus fortgesetzt werden. Die Toxizität der Therapie soll engmaschig überwacht und berücksichtigt werden.			GCP
3.71.	Bei HCC-Patienten im Stadium Child-Pugh B konnte für eine Sorafenibtherapie bisher kein Überlebensvorteil nachgewiesen werden.	ST	3b	De Novo [64-77]
3.72.	Bei HCC-Patienten im Stadium Child-Pugh B sollte keine Therapie mit Sorafenib durchgeführt werden.	B	3b	De Novo [64-77]
3.73.	Bei HCC-Patienten im Stadium Child-Pugh C soll keine Sorafenibtherapie durchgeführt werden.			GCP

3.6.2. Indikation für eine Zweitlinientherapie

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.74.	Nach Progress unter einer Sorafenibtherapie soll eine bestmögliche supportive Therapie erfolgen. Andere medikamentöse Tumorthapien sollen nur im Rahmen klinischer Studien erfolgen.			GCP

3.6.3. Sonderfall nicht-zirrhatische Leber

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.75.	Bei Patienten mit einem HCC ohne Leberzirrhose, die lokoregionär nicht kontrolliert werden können, mit einem ECOG-Status 0-2 und einer Lebenserwartung von > 3 Monaten besteht die Indikation zu einer Systemtherapie mit Sorafenib. Eine systemische Chemotherapie kann bei Sorafenib-Versagen/Unverträglichkeit oder bei Kontraindikationen gegen Sorafenib angeboten werden.			GCP

3.7. Supportivtherapien

3.7.1. Ernährung

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.76.	Mangelernährung beeinträchtigt die Therapietoleranz und damit die Therapiewirksamkeit. Eine Mangelernährung sollte deshalb verhindert oder behandelt werden.		GCP	
3.77.	Mangelernährung ist mit einer eingeschränkten Lebensqualität und Erkrankungsprognose assoziiert. Eine Mangelernährung sollte deshalb verhindert oder behandelt werden.		GCP	
3.78.	Für Patienten mit HCC liegen keine spezifischen Studien vor, so dass keine spezifischen Aussagen möglich sind. HCC-Patienten sollten deshalb entsprechend den allgemeinen Empfehlungen für Tumorpatienten betreut werden und HCC-Patienten mit Leberzirrhose sollten analog zu Zirrhosepatienten ohne HCC behandelt werden.		GCP	
3.79.	Eine frühzeitige postoperative Ernährung wird für transplantierte oder chirurgische Patienten mit Leberzirrhose auch beim Vorliegen eines HCCs empfohlen, um postoperative Komplikationen – insbesondere Infektionen – zu minimieren.		GCP	

3.7.2. Palliativtherapie

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.80.	Der Pruritus sollte analog der AWMF-S2k-Leitlinie Pruritus behandelt werden.		GCP	

3.7.3. Rehabilitation, Sport- und Bewegungstherapie

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.81.	Patienten mit HCC sollten – im Rahmen ihrer Möglichkeiten – zu körperlichen Aktivitäten motiviert werden.		GCP	
3.82.	Zur Reduzierung des durch die Tumorerkrankung oder Therapie bedingten Fatigue-Syndroms sollte ein sich an der individuellen Belastungsfähigkeit orientierendes Ausdauertraining durchgeführt werden.		GCP	

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.83.	Der Nutzen einer Anschlussheilbehandlung und von Rehabilitationsmaßnahmen (hinsichtlich Lebensqualität, Leistungsfähigkeit, krankheitsfreiem Überleben, Gesamtüberleben) ist nicht ausreichend evaluiert. Dennoch sollte den Patienten, die die gesetzlichen Voraussetzungen erfüllen, eine AHB oder Rehabilitation angeboten werden.		GCP	
3.84.	Die rehabilitative Therapie soll medizinische, pflegerische, edukative, trainierende, und psychosoziale Maßnahmen umfassen, die dem individuellen Rehabilitationsbedarf angepasst werden		GCP	

3.7.4. Psychoonkologie

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.85.	Die Kommunikation mit Patienten mit HCC und ihren Angehörigen soll in allen Phasen der Erkrankung und durch alle behandelnden Berufsgruppen patientenzentriert erfolgen und soll sich an deren individuellen Anliegen, Bedürfnissen und Präferenzen orientieren, welche Information, Aufklärung und Beteiligung an Entscheidungen betreffen. Diese individuellen Anliegen, Bedürfnisse und Präferenzen sollen wiederholt im Krankheitsverlauf, insbesondere in kritischen Krankheitsphasen (Diagnose, Rezidiv/Progredienz) erfragt werden.		GCP	
3.86.	Die Lebensqualität aus Patientensicht sollte wiederholt im Krankheitsverlauf erfragt werden.		GCP	
3.87.	Das psychische Befinden und die psychische Belastung bei Patienten mit HCC sollten im gesamten Krankheitsverlauf wiederholt ermittelt werden.		GCP	
3.88.	Angemessene professionelle psychische Unterstützung / Mitbehandlung soll verfügbar sein.		GCP	

4. Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikatoren, die gemäß einer standardisierten Methodik von den starken (A) Empfehlungen dieser Leitlinie abgeleitet wurden, finden sich in der Langversion dieser Leitlinie.

5. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version März 2009) 10

Tabelle 2: Schema der Empfehlungsgraduierung 12

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diagnostischer Algorithmus bei malignitätsverdächtigen Leberrundherden 19

7. Literaturverzeichnis

1. Bruix, J. and M. Sherman, *Management of hepatocellular carcinoma: an update*. Hepatology, 2011. **53**(3): p. 1020-2.
2. Ertle, J., et al., *Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis*. Int J Cancer, 2011. **128**(10): p. 2436-43.
3. Calle, E.E., et al., *Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults*. N Engl J Med, 2003. **348**(17): p. 1625-38.
4. Ascha, M.S., et al., *The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis*. Hepatology, 2010. **51**(6): p. 1972-8.
5. Cornberg, M., et al., *[Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis B virus infection - the German guideline]*. Z Gastroenterol, 2011. **49**(7): p. 871-930.
6. Angelico, F., et al., *Drugs improving insulin resistance for non-alcoholic fatty liver disease and/or non-alcoholic steatohepatitis*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(1): p. CD005166.
7. Musso, G., et al., *A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease*. Hepatology, 2010. **52**(1): p. 79-104.
8. Nkontchou, G., et al., *Insulin resistance, serum leptin, and adiponectin levels and outcomes of viral hepatitis C cirrhosis*. J Hepatol, 2010. **53**(5): p. 827-33.
9. Donadon, V., et al., *Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients with chronic liver disease*. Liver Int, 2010. **30**(5): p. 750-8.
10. Lai, S.W., et al., *Risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients and risk reduction associated with anti-diabetic therapy: a population-based cohort study*. Am J Gastroenterol, 2012. **107**(1): p. 46-52.
11. Khalili, K., et al., *Optimization of imaging diagnosis of 1-2 cm hepatocellular carcinoma: an analysis of diagnostic performance and resource utilization*. J Hepatol, 2011. **54**(4): p. 723-8.
12. Kim, J.E., et al., *Hypervascular hepatocellular carcinoma 1 cm or smaller in patients with chronic liver disease: characterization with gadoxetic acid-enhanced MRI that includes diffusion-weighted imaging*. AJR Am J Roentgenol, 2011. **196**(6): p. W758-65.
13. Forner, A., et al., *Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 2008. **47**(1): p. 97-104.
14. Sangiovanni, A., et al., *The diagnostic and economic impact of contrast imaging techniques in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis*. Gut, 2010. **59**(5): p. 638-44.
15. Baek, C.K., et al., *Hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: a comparison of gadoxetic acid-enhanced MRI and multiphasic MDCT*. Clin Radiol, 2012. **67**(2): p. 148-56.
16. Addley, H.C., et al., *Accuracy of hepatocellular carcinoma detection on multidetector CT in a transplant liver population with explant liver correlation*. Clin Radiol, 2011. **66**(4): p. 349-56.
17. Burrel, M., et al., *MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation*. Hepatology, 2003. **38**(4): p. 1034-42.
18. Colli, A., et al., *Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review*. Am J Gastroenterol, 2006. **101**(3): p. 513-23.
19. Herszenyi, L., et al., *Fine-needle biopsy in focal liver lesions: the usefulness of a screening programme and the role of cytology and microhistology*. Ital J Gastroenterol, 1995. **27**(9): p. 473-8.
20. Durand, F., et al., *Assessment of the benefits and risks of percutaneous biopsy before surgical resection of hepatocellular carcinoma*. J Hepatol, 2001. **35**(2): p. 254-8.
21. Wang, P., et al., *Diagnostic value and complications of fine needle aspiration for primary liver cancer and its influence on the treatment outcome-a study based on 3011 patients in China*. Eur J Surg Oncol, 2008. **34**(5): p. 541-6.
22. Caturelli, E., et al., *Cytological vs microhistological diagnosis of hepatocellular carcinoma: comparative accuracies in the same fine-needle biopsy specimen*. Dig Dis Sci, 1996. **41**(12): p. 2326-31.
23. Leoni, S., et al., *The impact of vascular and nonvascular findings on the noninvasive diagnosis of small hepatocellular carcinoma based on the EASL and AASLD criteria*. Am J Gastroenterol, 2010. **105**(3): p. 599-609.
24. Sheu, J.C., et al., *Growth rate of asymptomatic hepatocellular carcinoma and its clinical implications*. Gastroenterology, 1985. **89**(2): p. 259-66.
25. Yamakado, K., et al., *Early-stage hepatocellular carcinoma: radiofrequency ablation combined with chemoembolization versus hepatectomy*. Radiology, 2008. **247**(1): p. 260-6.

26. Peng, Z.W., et al., *Recurrent hepatocellular carcinoma treated with sequential transcatheter arterial chemoembolization and RF ablation versus RF ablation alone: a prospective randomized trial*. *Radiology*, 2012. **262**(2): p. 689-700.
27. Chua, T.C., et al., *Systematic review of neoadjuvant transarterial chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma*. *Liver Int*, 2010. **30**(2): p. 166-74.
28. Morimoto, M., et al., *Midterm outcomes in patients with intermediate-sized hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial for determining the efficacy of radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization*. *Cancer*, 2010. **116**(23): p. 5452-60.
29. Kim, J.H., et al., *Medium-sized (3.1-5.0 cm) hepatocellular carcinoma: transarterial chemoembolization plus radiofrequency ablation versus radiofrequency ablation alone*. *Ann Surg Oncol*, 2011. **18**(6): p. 1624-9.
30. Shibata, T., et al., *Small hepatocellular carcinoma: is radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization more effective than radiofrequency ablation alone for treatment?* *Radiology*, 2009. **252**(3): p. 905-13.
31. Ferrari, F.S., et al., *Treatment of small HCC through radiofrequency ablation and laser ablation. Comparison of techniques and long-term results*. *Radiol Med*, 2007. **112**(3): p. 377-93.
32. Ohmoto, K., et al., *Comparison of therapeutic effects between radiofrequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinomas*. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009. **24**(2): p. 223-7.
33. Ikeda, M., et al., *Radiofrequency ablation and percutaneous ethanol injection in patients with small hepatocellular carcinoma: a comparative study*. *Jpn J Clin Oncol*, 2001. **31**(7): p. 322-6.
34. Lencioni, R.A., et al., *Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection*. *Radiology*, 2003. **228**(1): p. 235-40.
35. Lin, S.M., et al., *Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma < or =4 cm*. *Gastroenterology*, 2004. **127**(6): p. 1714-23.
36. Shiina, S., et al., *A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma*. *Gastroenterology*, 2005. **129**(1): p. 122-30.
37. Brunello, F., et al., *Radiofrequency ablation versus ethanol injection for early hepatocellular carcinoma: A randomized controlled trial*. *Scand J Gastroenterol*, 2008. **43**(6): p. 727-35.
38. Orlando, A., et al., *Radiofrequency thermal ablation vs. percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: meta-analysis of randomized controlled trials*. *Am J Gastroenterol*, 2009. **104**(2): p. 514-24.
39. Mazzaferro, V., et al., *Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study*. *Ann Surg*, 2004. **240**(5): p. 900-9.
40. Pompili, M., et al., *Percutaneous ablation procedures in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma submitted to liver transplantation: Assessment of efficacy at explant analysis and of safety for tumor recurrence*. *Liver Transpl*, 2005. **11**(9): p. 1117-26.
41. Wong, L.L., et al., *Pre-transplant treatment of hepatocellular carcinoma: assessment of tumor necrosis in explanted livers*. *Clin Transplant*, 2004. **18**(3): p. 227-34.
42. Yao, F.Y., et al., *Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis*. *Hepatology*, 2008. **48**(3): p. 819-27.
43. Graziadei, I.W., et al., *Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome*. *Liver Transpl*, 2003. **9**(6): p. 557-63.
44. Majno, P.E., et al., *Influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis*. *Ann Surg*, 1997. **226**(6): p. 688-701; discussion 701-3.
45. Millonig, G., et al., *Response to preoperative chemoembolization correlates with outcome after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma*. *Liver Transpl*, 2007. **13**(2): p. 272-9.
46. Otto, G., et al., *Response to transarterial chemoembolization as a biological selection criterion for liver transplantation in hepatocellular carcinoma*. *Liver Transpl*, 2006. **12**(8): p. 1260-7.
47. Chapman, W.C., et al., *Outcomes of neoadjuvant transarterial chemoembolization to downstage hepatocellular carcinoma before liver transplantation*. *Ann Surg*, 2008. **248**(4): p. 617-25.
48. Fisher, R.A., et al., *Non-resective ablation therapy for hepatocellular carcinoma: effectiveness measured by intention-to-treat and dropout from liver transplant waiting list*. *Clin Transplant*, 2004. **18**(5): p. 502-12.

49. Sarrazin, C., et al., *[Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection]*. Z Gastroenterol, 2010. **48**(2): p. 289-351.
50. Shen, Y.C., et al., *Adjuvant interferon therapy after curative therapy for hepatocellular carcinoma (HCC): a meta-regression approach*. J Hepatol, 2010. **52**(6): p. 889-94.
51. Breitenstein, S., et al., *Systematic review and meta-analysis of interferon after curative treatment of hepatocellular carcinoma in patients with viral hepatitis*. Br J Surg, 2009. **96**(9): p. 975-81.
52. Mazzaferro, V., et al., *Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrhosis*. Hepatology, 2006. **44**(6): p. 1543-54.
53. Ji, J., et al., *MicroRNA expression, survival, and response to interferon in liver cancer*. N Engl J Med, 2009. **361**(15): p. 1437-47.
54. Zimmerman, M.A., et al., *Antiviral prophylaxis and recurrence of hepatocellular carcinoma following liver transplantation in patients with hepatitis B*. Transplant Proc, 2007. **39**(10): p. 3276-80.
55. Zimmerman, M.A., et al., *Predictors of long-term outcome following liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a single-center experience*. Transpl Int, 2007. **20**(9): p. 747-53.
56. Toso, C., et al., *De novo sirolimus-based immunosuppression after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: long-term outcomes and side effects*. Transplantation, 2007. **83**(9): p. 1162-8.
57. Chinnakotla, S., et al., *Impact of sirolimus on the recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation*. Liver Transpl, 2009. **15**(12): p. 1834-42.
58. Vivarelli, M., et al., *Sirolimus in liver transplant recipients: a large single-center experience*. Transplant Proc, 2010. **42**(7): p. 2579-84.
59. Toso, C., et al., *Sirolimus-based immunosuppression is associated with increased survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 2010. **51**(4): p. 1237-43.
60. Kneteman, N.M., et al., *Sirolimus-based immunosuppression for liver transplantation in the presence of extended criteria for hepatocellular carcinoma*. Liver Transpl, 2004. **10**(10): p. 1301-11.
61. Lo, C.M., et al., *Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 2002. **35**(5): p. 1164-71.
62. Llovet, J.M. and J. Bruix, *Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival*. Hepatology, 2003. **37**(2): p. 429-42.
63. Marelli, L., et al., *Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies*. Cardiovasc Intervent Radiol, 2007. **30**(1): p. 6-25.
64. Worns, M.A., et al., *Safety and efficacy of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma in consideration of concomitant stage of liver cirrhosis*. J Clin Gastroenterol, 2009. **43**(5): p. 489-95.
65. Schutte, K., et al., *Sorafenib therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma in advanced liver cirrhosis*. Digestion, 2011. **83**(4): p. 275-82.
66. Miller, A.A., et al., *Phase I and pharmacokinetic study of sorafenib in patients with hepatic or renal dysfunction: CALGB 60301*. J Clin Oncol, 2009. **27**(11): p. 1800-5.
67. Yau, T., et al., *Phase 2 open-label study of single-agent sorafenib in treating advanced hepatocellular carcinoma in a hepatitis B-endemic Asian population: presence of lung metastasis predicts poor response*. Cancer, 2009. **115**(2): p. 428-36.
68. Shim, J.H., et al., *Practical efficacy of sorafenib monotherapy for advanced hepatocellular carcinoma patients in a Hepatitis B virus-endemic area*. J Cancer Res Clin Oncol, 2009. **135**(4): p. 617-25.
69. Pinter, M., et al., *Prognostic factors in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib*. Aliment Pharmacol Ther, 2011. **34**(8): p. 949-59.
70. Cheng, A.L., et al., *Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet Oncol, 2009. **10**(1): p. 25-34.
71. Kim, J.E., et al., *Sorafenib for hepatocellular carcinoma according to Child-Pugh class of liver function*. Cancer Chemother Pharmacol, 2011. **68**(5): p. 1285-90.
72. Hollebecque, A., et al., *Safety and efficacy of sorafenib in hepatocellular carcinoma: the impact of the Child-Pugh score*. Aliment Pharmacol Ther, 2011. **34**(10): p. 1193-201.
73. Llovet, J.M., et al., *Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma*. N Engl J Med, 2008. **359**(4): p. 378-90.
74. Ozenne, V., et al., *Tolerance and outcome of patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with sorafenib*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2010. **22**(9): p. 1106-10.

75. Abou-Alfa, G.K., et al., *Safety and Efficacy of Sorafenib in Patients with Hepatocellular Carcinoma (HCC) and Child-Pugh A versus B Cirrhosis*. *Gastrointest Cancer Res*, 2011. **4**(2): p. 40-4.
76. Pinter, M., et al., *Sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma from mild to advanced stage liver cirrhosis*. *Oncologist*, 2009. **14**(1): p. 70-6.
77. Iavarone, M., et al., *Field-practice study of sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma: a prospective multicenter study in Italy*. *Hepatology*, 2011. **54**(6): p. 2055-63.