

# Konsultationsfassung Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome

Version 4.01 – Juni 2023

AWMF-Registernummer: 032-053OL

Bei der Konsultationsfassung handelt es sich NICHT um die endgültige von den beteiligten Personen und Organisationen autorisierte Fassung der Leitlinie. Die Konsultation dient allein der Kommentierung durch die (Fach)Öffentlichkeit. Eine Verbreitung der Inhalte der Konsultationsfassung durch Dritte z.B. im Rahmen von Fortbildungs- oder Marketingmaßnahmen ist ausdrücklich NICHT gestattet.

## Leitlinie (Langversion)

Bitte senden Sie Kommentare, Hinweise und Verbesserungsvorschläge zur Leitlinie unter Verwendung des [Kommentierungsbogens](#) bis zum 09.07.2023 an:  
[hcc-und-biliaere-karzinome@leitlinienprogramm-onkologie.de](mailto:hcc-und-biliaere-karzinome@leitlinienprogramm-onkologie.de)

Das ist neu!  
Das hat sich geändert!

## Wesentliche Neuerungen

### Wesentliche Neuerungen in der Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms

Die S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und der biliären Karzinome“ umfasst zwei Tumorentitäten. Die letzte Version der Leitlinie wurde im Juni 2021 veröffentlicht.

Folgende wesentliche Änderungen ergeben sich beim Hepatozellulären Karzinom zur S3-Leitlinie von 2022:

- **Bildgebende Diagnostik (Kapitel 3.3):** Es wird zur bildgebenden Diagnosestellung neben dem MRT auch das CEUS empfohlen, während zur lokalen Ausbreitungsdiagnostik weiterhin ein MRT erfolgen soll.
- **Strahlentherapie (Kapitel 3.4.3):** Im Rahmen dieses Updates erfolgte eine systematische Recherche zur Strahlentherapie mit zwei evidenzbasierten Empfehlungen, dass die SBRT bei auf die Leber begrenzte Tumorausdehnung als Bridging-Verfahren oder wenn andere lokalen Verfahren nicht möglich sind geprüft werden sollte.
- **Systemtherapie (Kapitel 3.5):**
  - In der letzten Leitlinie wird zusätzlich zur Kombinationstherapie aus Atezolizumab und Bevacizumab die Kombinationstherapie aus Durvalumab und Tremelimumab als Erstlinientherapie empfohlen. Darüberhinaus wurden weitere zugelassene Therapieoptionen (Sorafenib, Lenvatinib, Regorafenib, Cabozantinib, Ramucirumab) empfohlen.
  - Aufgrund der guten Ansprechraten auf die Systemtherapie, insbesondere die Kombinationstherapien, sollte auch primär nicht als kurativ eingeschätzte Tumoren die sekundäre Resektabilität geprüft werden.
  - Es kann nun nach systematischer Recherche die Immuntherapie in der Child-B-Situation und wenn keine zugelassenen Therapieoptionen mehr zur Verfügung stehen und bisher keine Immuntherapie erfolgt ist, eine Immuntherapie empfohlen werden.
  - Im Rahmen dieses Updates wurde eine neue systematische Recherche zur Systemtherapie bei HCC/CCA-Mischtumoren und zum fibrolamellären HCC durchgeführt. Auf der Grundlage dieser systematischen Recherche konnte aufgrund der fehlenden Studienlage keine Empfehlung ausgesprochen werden.

Folgende wesentliche Änderungen ergeben sich bei den biliären Karzinomen zur S3-Leitlinie von 2022:

- **Systemtherapie (Kapitel 4.5):**
  - Die Empfehlung zur Erstlinientherapie von Gemcitabin/Cisplatin wurde um die Kombination mit Durvalumab erweitert.
  - Bei Progress unter der Erstlinientherapie ist eine Vorstellung im Molekularen Tumorboard empfohlen.
  - In der Zweitlinien stehen mehrere Therapieoptionen auf der Grundlage von molekularen Veränderungen zur Verfügung:

- Bei Patienten mit einer Mikrosatelliten-Instabilität oder Mismatch-Reparatur-Defizienz ist bei Progress unter der Erstlinientherapie (ohne Immuntherapie) die Umstellung auf Pembolizumab empfohlen.
- Bei Patienten mit einer IDH1-Mutation ist bei Progress unter der Erstlinientherapie die Umstellung auf Ivosidenib empfohlen.
- Bereits zuletzt war die Therapie mit Pemigatinib bei Vorliegen einer Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (FGFR2) Fusion oder eines FGFR"-Rearrangements als Zweitlinientherapie beim Cholangiokarzinoms empfohlen worden.

Eine detaillierte Übersicht der Änderungen befindet sich [Kapitel 6.2](#)

# Inhalt

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Wesentliche Neuerungen .....</b>                                   | <b>1</b>  |
| <b>1 Informationen zu dieser Leitlinie.....</b>                       | <b>7</b>  |
| 1.1 Herausgeber .....   | 7         |
| 1.2 Federführende Fachgesellschaft(en).....                           | 7         |
| 1.3 Finanzierung der Leitlinie .....                                  | 7         |
| 1.4 Kontakt.....  | 7         |
| 1.5 Zitierweise .....   | 7         |
| 1.6 Besonderer Hinweis .....  | 8         |
| 1.7 Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie .....                     | 8         |
| 1.8 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie .....                       | 9         |
| 1.9 Zusammensetzung der Leitliniengruppe .....                        | 10        |
| 1.9.1 Koordination.....   | 10        |
| 1.9.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.....           | 10        |
| 1.9.3 Arbeitsgruppen.....   | 14        |
| 1.9.4 Weitere Beteiligte (ohne Stimmrecht) .....                      | 15        |
| 1.9.5 Patientenbeteiligung .....                                      | 15        |
| 1.9.6 Methodische Begleitung .....                                    | 15        |
| 1.10 Abkürzungsverzeichnis .....                                      | 16        |
| <b>2 Einführung .....</b>   | <b>26</b> |
| 2.1 Geltungsbereich und Zweck.....                                    | 26        |
| 2.1.1 Zielsetzung und Fragestellung .....                             | 26        |
| 2.1.2 Adressaten .....  | 26        |
| 2.1.3 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren .....             | 26        |
| 2.2 Grundlagen der Methodik.....                                      | 26        |
| 2.2.1 Schema der Evidenzgraduierung .....                             | 27        |
| 2.2.2 Schema der Empfehlungsgraduierung .....                         | 29        |
| 2.2.3 Statements .....  | 30        |
| 2.2.4 Expertenkonsens (EK) .....                                      | 30        |
| 2.2.5 Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte..... | 30        |

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| <b>3</b> | <b>Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms .....</b>  | <b>32</b> |
| 3.1      | Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung .....   | 32        |
| 3.1.1    | Risikofaktoren und Früherkennung .....   | 32        |
| 3.1.2    | Prophylaktische und therapeutische Maßnahmen zur Reduktion des HCC-Risikos .....   | 38        |
| 3.1.3    | Vorsorgeuntersuchung .....   | 42        |
| 3.2      | Histopathologische und molekulare Diagnostik .....   | 46        |
| 3.2.1    | Typisierung des Hepatozellulären Karzinoms .....   | 47        |
| 3.2.2    | Histopathologische Untersuchungen und Beurteilung eines Resektats oder einer Biopsie .....                               | 48        |
| 3.2.3    | Molekulare Diagnostik .....  | 49        |
| 3.3      | Bildgebende Diagnostik .....   | 50        |
| 3.3.1    | Anhand welcher Verfahren und Befunde kann ein HCC mittels Bildgebung diagnostiziert werden? .....                        | 50        |
| 3.3.2    | Bildgebende Verfahren zum Staging des HCC .....  | 52        |
| 3.3.3    | Diagnostikalgorithmus .....  | 53        |
| 3.3.4    | Staging Systeme (Clip, TNM, Okuda, BCLC etc.) .....  | 55        |
| 3.4      | Operative und interventionelle Therapieverfahren .....   | 56        |
| 3.4.1    | Operative Therapieverfahren .....  | 57        |
| 3.4.2    | Interventionelle Therapieverfahren .....   | 75        |
| 3.4.3    | Stereotaxie .....  | 84        |
| 3.4.4    | Nachsorge und Erfolgskontrolle .....   | 88        |
| 3.4.5    | Therapiealgorithmus .....  | 90        |
| 3.5      | Systemtherapie .....   | 92        |
| 3.5.1    | Substanzen mit einem Wirksamkeitsnachweis in Phase III Studien für die Systemtherapie des HCC .....                      | 92        |
| 3.5.2    | Medikamentöse Erstlinien-Therapie des HCC .....  | 93        |
| 3.5.3    | Medikamentöse Therapie bei Leberzirrhose CHILd-Pugh B/C .....  | 96        |
| 3.5.4    | Kombination von Systemtherapie mit lokoregionärer Therapie .....   | 98        |
| 3.5.5    | Medikamentöse Therapie nach Versagen, Unverträglichkeit oder bei Kontraindikationen der Erstlinientherapie des HCC ..... | 100       |
| 3.5.6    | Fibrolamelläres Karzinom .....   | 104       |
| 3.5.7    | Kombinierte Hepato-Cholangiokarzinome (c(ombined) HCC/CCA) .....   | 106       |
| 3.5.8    | Adjuvante, perioperative oder neoadjuvante Therapie .....  | 107       |
| 3.5.9    | Verlaufskontrollen unter Systemtherapie .....  | 109       |
| 3.5.10   | HCC bei Kindern und Jugendlichen .....   | 109       |
| 3.6      | Supportivtherapie des Hepatozellulären Karzinoms und der biliären Karzinome .....  | 110       |
| 3.6.1    | Ernährung .....  | 111       |
| 3.6.2    | Palliativmedizinische Behandlung beim HCC/CCA .....  | 111       |

|          |  |            |
|----------|--|------------|
| 3.6.3    | Integration von Palliativversorgung .....  | 112        |
| 3.6.4    | Palliative Symptomkontrolle bei Patienten mit HCC/CCA.....   | 114        |
| 3.6.5    | Rehabilitation, Sport- und Bewegungstherapie .....   | 115        |
| 3.6.6    | Psychoonkologie.....   | 117        |
| <b>4</b> | <b>Diagnostik und Therapie der biliären Karzinome.....</b>   | <b>119</b> |
| 4.1      | Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung.....  | 119        |
| 4.1.1    | Risikofaktoren .....   | 119        |
| 4.1.2    | Prophylaktische und therapeutische Maßnahmen zur Reduktion des Risikos der Entstehung von biliären Karzinomen .....  | 122        |
| 4.1.3    | Früherkennung .....  | 123        |
| 4.2      | Histopathologische und molekulare Diagnostik.....  | 124        |
| 4.2.1    | Typisierung und Staging von biliären Karzinomen .....  | 124        |
| 4.2.2    | Zytologische und histopathologische Untersuchungen zur Diagnostik eines CCA, eines Gallenblasenkarzinoms .....       | 127        |
| 4.2.3    | Molekulare Diagnostik .....  | 129        |
| 4.3      | Bildgebende und endoskopische Diagnostik .....   | 130        |
| 4.3.1    | Bildgebende und/oder endoskopische Untersuchungen zum Staging und zur Diagnosestellung eines biliären Karzinoms..... | 130        |
| 4.3.2    | Untersuchungsmethoden zur Darstellung der maximalen Ausbreitung des Tumors .....                                     | 133        |
| 4.3.3    | Diagnostikalgorithmus.....   | 134        |
| 4.3.4    | Endoskopische Diagnostik .....   | 137        |
| 4.4      | Operative und interventionelle Therapieverfahren .....   | 141        |
| 4.4.1    | Resektion .....  | 141        |
| 4.4.2    | Lebertransplantation.....  | 144        |
| 4.4.3    | Interventionelle Therapieverfahren .....   | 146        |
| 4.4.4    | Endoskopische Therapieverfahren .....  | 148        |
| 4.4.5    | Stereotaxie .....  | 152        |
| 4.4.6    | Nachsorge .....  | 153        |
| 4.5      | Systemtherapie .....   | 154        |
| 4.5.1    | Adjuvante Therapie.....  | 154        |
| 4.5.2    | Neoadjuvante Therapie primär resektabler Tumoren .....   | 155        |
| 4.5.3    | Systemtherapie lokal fortgeschrittener Tumoren.....  | 155        |
| 4.5.4    | Palliative Systemtherapie.....   | 156        |
| 4.5.5    | Therapie nach Versagen der Erstlinientherapie .....  | 157        |
| 4.5.6    | Verlaufskontrollen unter Systemtherapie .....  | 162        |

|          |   |            |
|----------|---|------------|
| <b>5</b> | <b>Qualitätsindikatoren .....</b>   | <b>163</b> |
| <b>6</b> | <b>Anhang .....</b>   | <b>167</b> |
| 6.1      | Literaturübersichten .....  | 167        |
| 6.1.1    | Kapitel 3.4 Operative und interventionelle Therapieverfahren .....                | 167        |
| 6.1.2    | Kapitel 4.4. Operative und Interventionelle Therapie der biliären Karzinome ..... | 188        |
| 6.2      | Übersicht der Änderungen zur Version 4 .....                                      | 194        |
| <b>7</b> | <b>Tabellenverzeichnis .....</b>  | <b>200</b> |
| <b>8</b> | <b>Abbildungsverzeichnis .....</b>  | <b>202</b> |
| <b>9</b> | <b>Literaturverzeichnis .....</b>   | <b>203</b> |

# 1 Informationen zu dieser Leitlinie

## 1.1 Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und der Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH).

## 1.2 Federführende Fachgesellschaft(en)



## 1.3 Finanzierung der Leitlinie

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

## 1.4 Kontakt

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

[leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de](mailto:leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de)  
[www.leitlinienprogramm-onkologie.de](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de)

## 1.5 Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome, Langversion 4.01, 2023, AWMF-Registernummer: 032-053OL <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hcc-und-biliaere-karzinome/>; Zugriff am [tt.mm.jjj]

## 1.6 Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der Leitlinie 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.

Das Werk ist in allen seinen 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.

In dieser Leitlinie wird aus Gründen der Lesbarkeit die männliche Form verwendet, nichtsdestoweniger beziehen sich die Angaben auf Angehörige aller Geschlechter.

## 1.7 Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V., die Deutsche Krebsgesellschaft e. V. und die Stiftung Deutsche Krebshilfe haben sich mit dem Leitlinienprogramm Onkologie (OL) das Ziel gesetzt, gemeinsam die Entwicklung und Fortschreibung und den Einsatz wissenschaftlich begründeter und praktikabler Leitlinien in der Onkologie zu fördern und zu unterstützen. Die Basis dieses Programms beruht auf den medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen der Fachgesellschaften und der DKG, dem Konsens der medizinischen Fachexperten, Anwender und Patienten sowie auf dem Regelwerk für die Leitlinienerstellung der AWMF und der fachlichen Unterstützung und Finanzierung durch die Deutsche Krebshilfe. Um den aktuellen Stand des medizinischen Wissens abzubilden und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen, müssen Leitlinien regelmäßig überprüft und fortgeschrieben werden. Die Anwendung des AWMF-Regelwerks soll hierbei Grundlage zur Entwicklung qualitativ hochwertiger onkologischer Leitlinien sein. Da Leitlinien ein wichtiges Instrument der Qualitätssicherung und des Qualitätsmanagements in der Onkologie darstellen, sollten sie gezielt und nachhaltig in den Versorgungsalltag eingebracht werden. So sind aktive Implementierungsmaßnahmen und auch Evaluationsprogramme ein wichtiger Bestandteil der Förderung des Leitlinienprogramms Onkologie. Ziel des Programms ist es, in Deutschland professionelle und mittelfristig

finanziell gesicherte Voraussetzungen für die Entwicklung und Bereitstellung hochwertiger Leitlinien zu schaffen. Denn diese hochwertigen Leitlinien dienen nicht nur dem strukturierten Wissenstransfer, sondern können auch in der Gestaltung der Strukturen des Gesundheitssystems ihren Platz finden. Zu erwähnen sind hier evidenzbasierte Leitlinien als Grundlage zum Erstellen und Aktualisieren von Disease-Management-Programmen oder die Verwendung von aus Leitlinien extrahierten Qualitätsindikatoren im Rahmen der Zertifizierung von Organumorzentren.

## 1.8 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um die Langversion der S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome“. Neben der Langversion wird es folgende ergänzende Dokumente zu dieser Leitlinie geben:

- Kurzversion der Leitlinie
- Laienversionen (Patientenleitlinie)
- Leitlinienreport zum Aktualisierungsprozess der Leitlinie
- Evidenzberichte zu Literaturrecherchen und Evidenztabellen

Diese Leitlinie und alle Zusatzdokumente sind über die folgenden Seiten zugänglich.

- Leitlinienprogramm Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hepatozellulaeres-karzinom-hcc/>)
- AWMF ([www.leitlinien.net](http://www.leitlinien.net))
- Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankheiten ([www.dgvs.de](http://www.dgvs.de))
- Guidelines International Network ([www.g-i-n.net](http://www.g-i-n.net))

Dokumente zu den Vorgängerversionen der Leitlinie sind im Leitlinienarchiv unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hcc-und-biliaere-karzinome/> abrufbar.

Die Leitlinie ist außerdem in der App des Leitlinienprogramms Onkologie enthalten.

Weitere Informationen unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/app>



## 1.9 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

### 1.9.1 Koordination

Prof. Dr. Nisar P. Malek

Ärztlicher Direktor Medizinische Klinik Universitätsklinikum Tübingen

Prof. Dr. Michael Bitzer

Stellvertretener Ärztlicher Direktor Medizinische Klinik Universitätsklinikum Tübingen

Prof. Dr. Peter R. Galle

Ärztlicher Direktor Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Sabrina Groß

Ärztin in Weiterbildung Medizinische Klinik Universitätsklinikum Tübingen

### 1.9.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

In der folgenden Tabelle sind die an der Leitlinienerstellung beteiligten medizinischen Fachgesellschaften und sonstigen Organisationen sowie deren mandatierte Vertreter aufgeführt.

Außerdem wurden folgende Fachgesellschaften für den Leitlinienprozess angeschrieben, diese haben jedoch keinen Mandatsträger benannt:

- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
- Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Onkologie
- Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin
- Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK)
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE)

**Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)**

| Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)  | Personen   |
|--|--|
| Arbeitsgemeinschaft Bildgebung in der Onkologie der DKG (ABO)  | PD Dr. Thorsten Persigehl                          |
| Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der DKG (AIO)  | Prof. Dr. Enrico De Toni<br>Prof. Dr. Henning Wege |
| Arbeitsgemeinschaft Onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin in der DKG (AGORS)                           | PD Dr. Reiner Caspari                              |
| Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin in der DKG (APM)  | Ulrike Ritterbusch - bis 01/2023                   |
| Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Medizin in der Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (PRiO) | Dr. Christoph Stoll                                |

| Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)                             | Personen  |
|---|---|
| Arbeitsgemeinschaft Psychoonkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (PSO)                   | Prof. Dr. Andreas Stengel   |
| Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO)   | Prof. Dr. Thomas Brunner<br>PD Dr. Eleni Gkika (Stellv.)  |
| Arbeitsgemeinschaft Soziale Arbeit in der Onkologie (ASO) in DKG                            | Anne Taubert  |
| Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie in der DKG (AGSMO)                | Dr. Jörn Rüssel   |
| Arbeitsgemeinschaft Tumorklassifikation in der Onkologie der DKG (ATO)                      | Prof. Dr. Andrea Tannapfel  |
| Berufsverband Deutscher Pathologen e.V.   | Prof. Dr. Matthias Evert<br>Prof. Dr. Peter Schirmacher   |
| Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie - Viszeralchirurgie (CAO-V)                      | Prof. Dr. Hans Jürgen Schlitt   |
| Deutsche Gesellschaft für Allgemein- u. Viszeralchirurgie (DGAV)                            | Prof. Dr. Karl-Jürgen Oldhafer<br>Prof. Dr. Daniel Seehofer   |
| Deutsche Gesellschaft für Chirurgie e.V. (DGCH)   | Prof. Dr. Hauke Lang  |
| Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und bildgebende Verfahren (DGE-BV)                     | Prof. Dr. Jörg Albert   |
| Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM)  | Prof. Dr. Johann Ockenga<br>Prof. Dr. Mathias Plauth - *Mandatsträger hat an diesem Update nicht mitgewirkt   |
| Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) | Prof. Dr. Peter Galle<br>Prof. Dr. Andreas Geier<br>Prof. Dr. Martin Götz<br>Prof. Dr. Tom Lüdde<br>Prof. Dr. Nisar P. Malek<br>Prof. Dr. Ruben Plentz<br>Prof. Dr. Arndt Vogel |
| Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)  | Prof. Dr. Huu Phuc Nguyen   |

| Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)                             | Personen  |
|---|---|
| Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)                     | Prof. Dr. Marianne Sinn   |
| Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)  | Prof. Dr. Michael Bitzer<br>Prof. Dr. Jörg Trojan   |
| Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimal-invasive Therapie (DeGIR) | Prof. Dr. Andreas Mahnken (Stellv.)<br>Prof. Dr. Philippe L. Pereira  |
| Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. (DGN)   | Prof. Dr. Christian la Fougère  |
| Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e.V. (DGP)                                       | Prof. Dr. Philipp Lenz  |
| Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)   | Prof. Dr. Matthias Evert<br>Prof. Dr. Peter Schirmacher   |
| Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft e.V. (DGP)                                     | Heinrich Recken   |
| Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO)                                       | PD Dr. Judit Boda-Heggemann (Stellv.)<br>Prof. Dr. Cihan Gani<br>Dr. David Krug   |
| Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V. (DEGUM)                           | PD Dr. Barbara Schellhaas (Stellv.)<br>Prof. Dr. Andreas Schuler  |
| Deutsche Krebsgesellschaft – AG Onkologische Pathologie                                     | Prof. Dr. Frank Dombrowski  |
| Deutsche Leberhilfe e.V.  | Ingo van Thiel  |
| Deutsche Leberstiftung  | Prof. Dr. Elke Roeb<br>Prof. Dr. Heiner Wedemeyer   |
| Deutsche Röntgengesellschaft e.V. (DRG)   | Prof. Dr. Thomas Helmberger<br>Prof. Dr. Peter Huppert (Stellv.)<br>Prof. Dr. Philipp Paprottka<br>Prof. Dr. Thomas J. Vogl<br>Prof. Dr. Frank Wacker |
| Deutsche Transplantationsgesellschaft (DTG)   | Prof. Dr. Silvio Nadalin  |

| Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch) | Personen   |
|---|--|
| Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK) e.V.                 | Reina Tholen - bis 06/2022   |
| Eingeladene Fachexperten (ohne Stimmrecht)                      | Prof. Dr. Ralf-Thorsten Hoffmann<br>Prof. Dr. Jürgen Pohl<br>Prof. Dr. Peter Reimer<br>Prof. Dr. Oliver Waidmann<br>Prof. Dr. Daniel Wildner<br>Prof. Dr. Marcus-Alexander Wörns |
| Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)  | Prof. Dr. Irene Schmid   |
| Lebertransplantierte Deutschland e.V.                           | Jutta Riemer   |
| Methodik, Koordination  | Dr. Susanne Blödt<br>Dr. Markus Follmann<br>Sabrina Groß<br>Dipl.-Soz.Wiss. Thomas Langer<br>Dr. Monika Nothacker  |

### 1.9.3 Arbeitsgruppen

Tabelle 2: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder

| Arbeitsgruppe  | Mitglieder der Arbeitsgruppe  |
|--|---|
| AG I. Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung         | <b>Prof. Dr. Andreas Geier, Prof. Dr. Jörg Trojan</b><br>Prof. Dr. Tom Lüdde, Prof. Dr. Elke Roeb, Prof. Dr. Irene Schmid, Prof. Dr. Andreas Schuler, Prof. Dr. Heiner Wedemeyer, Prof. Dr. Daniel Wildner, Ingo van Thiel  |
| AG II.I. Histopathologische und molekulare Diagnostik      | <b>Prof. Dr. Peter Schirmacher</b><br>Prof. Dr. Frank Dombrowski, Prof. Dr. Matthias Evert, Prof. Dr. Huu Phuc Nguyen, Prof. Dr. Andrea Tannapfel   |
| AG II.II Bildgebende Diagnostik                            | <b>Prof. Dr. Martin Götz, Prof. Dr. Philipp Paprottka</b><br>PD Dr. Thorsten Persigehl, Prof. Dr. Jürgen Pohl, Prof. Dr. Peter Reimer, PD Dr. Barbara Schellhaas, Prof. Dr. Andreas Schuler, Prof. Dr. Thomas J. Vogl, Prof. Dr. Frank Wacker   |
| AG III.I. Operative und Interventionelle Therapieverfahren | <b>Prof. Dr. Thomas Helmberger, Prof. Dr. Silvio Nadalin, Prof. Dr. Philippe L. Pereira, Prof. Dr. Daniel Seehofer</b><br>Prof. Dr. Jörg Albert, PD Dr. Judit Boda-Heggemann, Prof. Dr. Thomas Brunner, Prof. Dr. Enrico De Toni, Prof. Dr. Cihan Gani, PD Dr. Eleni Gkika, Prof. Dr. Ralf-Thorsten Hoffmann, Prof. Dr. Peter Huppert, Dr. David Krug, Prof. Dr. Hauke Lang, Prof. Dr. Andreas Mahnken, Prof. Dr. Karl-Jürgen Oldhafer, Jutta Riemer, Prof. Dr. Hans Jürgen Schlitt, Prof. Dr. Christian la Fougère |
| AG III.II. Systemtherapie                                  | <b>Prof. Dr. Michael Bitzer, Prof. Dr. Peter Galle, Prof. Dr. Nisar P. Malek</b><br>Prof. Dr. Ruben Plentz, Prof. Dr. Irene Schmid, Prof. Dr. Marianne Sinn, Prof. Dr. Arndt Vogel, Prof. Dr. Henning Wege, Prof. Dr. Marcus-Alexander Wörns  |
| AG IV. Supportivtherapie                                   | <b>Prof. Dr. Philipp Lenz</b><br>PD Dr. Reiner Caspari, Prof. Dr. Johann Ockenga, Heinrich Recken, Ulrike Ritterbusch, Dr. Jörn Rüssel, Prof. Dr. Andreas Stengel, Dr. Christoph Stoll, Anne Taubert, Reina Tholen, Prof. Dr. Oliver Waidmann   |
| AG V. Qualitätsindikatoren                                 | <b>Dr. Markus Follmann, PD Dr. Simone Wesselmann</b><br>Prof. Dr. Michael Bitzer, Dr. Susanne Blödt, Sabrina Groß, Prof. Dr. Nisar P. Malek, Prof. Dr. Silvio Nadalin, Prof. Dr. Philippe L. Pereira, Prof. Dr. Ruben Plentz, Christine Sandu, Prof. Dr. Peter Schirmacher, Prof. Dr. Andreas Schuler, Prof. Dr. Andreas Stengel, Prof. Dr. Thomas J. Vogl, Prof. Dr. Frank Wacker, Prof. Dr. Henning Wege  |

Arbeitsgruppenleiter\*innen sind fett markiert.

### 1.9.4 Weitere Beteiligte (ohne Stimmrecht)

Tabelle 3: Beteiligte Expert\*innen

| Beteiligte Expert*innen | Arbeitsgruppe  |
|-------------------------|--|
| Wildner, Daniel         | AG I. Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung         |
| Pohl, Jürgen            | AG II.II. Bildgebende Diagnostik                           |
| Reimer, Peter           | AG II.II. Bildgebende Diagnostik                           |
| Hoffmann, Ralf-Thorsten | AG III.I. Operative und Interventionelle Therapieverfahren |
| Wörns, Marcus-Alexander | AG III.II. Systemtherapie                                  |
| Waidmann, Oliver        | AG IV. Supportivtherapie                                   |
| Sandu, Christine        | AG V. Qualitätsindikatoren - ADT-Vertretung                |

### 1.9.5 Patientenbeteiligung

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung von zwei Patientenvertreter\*innen erstellt.

Herr Ingo van Thiel und Frau Jutta Riemer waren von Beginn an in die Erstellung der Leitlinie eingebunden und nahmen mit eigenem Stimmrecht an der Konsensuskonferenz teil.

### 1.9.6 Methodische Begleitung

1. Durch das Leitlinienprogramm Onkologie:

- Dr. med. Markus Follmann, MPH, MSc (OL-Office c/o Deutsche Krebsgesellschaft)
- Thomas Langer, Dipl. Soz. Wiss. (OL-Office c/o Deutsche Krebsgesellschaft)
- Gregor Wenzel, Dipl. Biologe (OL-Office c/o Deutsche Krebsgesellschaft)
- Halina Kirsch (OL-Office c/o Deutsche Krebsgesellschaft)

2. Durch die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.:

- a. Dr. rer. medic. Susanne Blödt, MScPH (AWMF-IMWI)
- b. Dr. med. Monika Nothacker, MPH (AWMF-IMWI)

3. Durch die Firma Clinical Guideline Service - User Group:

- Dr. Nadine Steubesand
- Dr. Paul Freudenberger

4. Durch die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen:

- PD Dr. Petra Lynen Jansen
- Pia Lorenz, M.Sc.
- Nadine Fischer, M.Sc.

## 1.10 Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 4: Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Erläuterung   |
|-----------|---|
| 3D-CRT    | Three-dimensional Conformal Radiation Therapy                               |
| 5-FU      | 5-Fluorouracil  |
| AASLD     | American Association for the Study of Liver Diseases                        |
| ACG       | American College of Gastroenterology  |
| AFIP      | Armed Forces Institute of Pathology   |
| AFP       | $\alpha$ -Fetoprotein   |
| AFP-L3    | Lektin reaktives Alpha-Fetoprotein  |
| AG        | Arbeitsgruppe   |
| AHB       | Anschlussheilbehandlung   |
| AK        | Antikörper  |
| ALT       | Alanine Aminotransferase  |
| APASL     | Asian Pacific Association for the Study of the Liver                        |
| APRI      | AST/Thrombozyten-Ratio-Index  |
| ARFI      | Acoustic Radiation Force Impulse Imaging                                    |
| AST       | Aspartat-Aminotransferase   |
| ATG       | Antithymozytenglobulin  |
| AUC       | Area Under the Curve  |
| AUROC     | Area Under the Receiver Operating Characteristic                            |
| AWMF      | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften |

| Abkürzung      | Erläuterung                                    |
|----------------|--|
| ÄZQ            | Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin |
| BÄK            | Bundesärztekammer                              |
| BCLC           | Barcelona Clinic Liver Cancer                  |
| BD             | biliäre Drainage                               |
| bds            | beiderseits                                    |
| BiIIN          | Biliäre intraepitheliale Neoplasie             |
| BMI            | Körpermasseindex                               |
| BRAF-Inhibitor | B-Raf Inhibitor                                |
| BSC            | Best Supportive Care                           |
| BSG            | Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit         |
| CA 19-9        | Carbohydrate-Antigen 19-9                      |
| CC             | Cholangiokarzinom                              |
| CCA            | Cholangiokarzinom                              |
| CD             | Cluster of Differentiation                     |
| CeCT           | Contrast-enhanced CT                           |
| CEUS           | Kontrastverstärkte Sonographie                 |
| CI             | Konfidenzintervall                             |
| CIPN           | Chemotherapie induzierte periphere Neuropathie |
| CLIP           | Cancer of the Liver Italian Program            |
| CNI            | Calcineurininhibitor                           |
| COX-2          | Cyclooxygenase-2                               |
| CR (eng)       | Complete Response                              |
| CT             | Computertomographie                            |

| Abkürzung      | Erläuterung  |
|----------------|--|
| CTCEA          | Common Terminology Criteria for Adverse Events                           |
| CTLA-4-Blocker | cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4                              |
| CU-HCC         | Chinese University-HCC (Risikoscore)                                     |
| CUP            | Cancer of Unknown Primary  |
| d. h.          | das heißt  |
| DAAD           | Direct-acting antiviral Drugs  |
| dCCA           | Distales Cholangiokarzinom   |
| DCP            | Diphencyprone  |
| DEB-TACE       | Drug-eluting Bead TACE   |
| DEGUM          | Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin                     |
| DGCH           | Deutsche Gesellschaft für Chirurgie                                      |
| DGEM           | Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin                              |
| DGVS           | Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten        |
| DHC            | Ductus Choledochus   |
| DKG            | Deutsche Krebsgesellschaft e.V.  |
| DKH            | Stiftung Deutsche Krebshilfe   |
| DNA            | Desoxyribonucleinsäure   |
| DWI            | Diffusion-weighted imaging   |
| EASL           | European Association for the Study of the Liver                          |
| eCCA           | Extrahepatisches Cholangiokarzinom                                       |
| ECOG           | Eastern Cooperative Oncology Group                                       |
| EG             | Empfehlungsgrad, A=starke Empfehlung, B=Empfehlung, C= offene Empfehlung |
| EK             | Expertenkonsens  |

| Abkürzung  | Erläuterung  |
|------------|--|
| ELTR       | European Liver Transplant Registry   |
| EORTC      | European Organisation for Research and Treatment of Cancer   |
| EORTIC-QLQ | European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire         |
| EQD2       | Äquivalenzdosis von 2 Gy   |
| ERC(P)     | Endoskopische retrograde Cholangio(pankreatiko)graphie   |
| ESCALAP    | Erlanger Synopsis for Contrast-enhanced Ultrasound for Liver Lesion Assessment in Patients at Risk |
| ESMO       | European Society of Medical Oncology   |
| ETC        | Extended Toronto Criteria  |
| EUS-(FNA)  | Endosonographischer Ultraschall - (Feinnadelaspiration)  |
| FACT       | Functional Assessment of Cancer Therapy  |
| FDG        | Fluordesoxyglucose   |
| FDG-PET    | Fluorodeoxyglukosepositronenemissionstomographie   |
| FDG-PET-CT | Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie- Computertomografie                            |
| FGFR       | Fibroblast Growth Factor Receptor  |
| FIB-4      | Fibrosis-4   |
| FLC        | Fibrolamelläres Karzinom   |
| FLIP       | Fatty Liver: Inhibition of Progression   |
| FNH        | Fokale Noduläre Hyperplasie  |
| FOLFOX     | Chemotherapie-Regimen mit Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin                               |
| G-I-N      | Guidelines International Network   |
| GAG-HCC    | Guide with Age, Gender, HBV DNA, Core Promoter Mutations and Cirrhosis-HCC                         |
| GB-CA      | Gallenblasenkarzinom   |
| GCP        | Good Clinical Practice   |

| Abkürzung   | Erläuterung  |
|-------------|--|
| Gd-DTPA     | Gadolinium-Diethylene-Triamine Pentaacetic Acid                    |
| Gd-EOB-DTPA | Gadolinium-Ethoxybenzyl-Diethylentriamin-Penta-Essigsäure          |
| GEKID       | Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland    |
| GLOBOCAN    | Global Cancer Incidence, Mortality and Prevalence                  |
| GOT         | Glutamat-Oxalat-Transaminase                                       |
| GPT         | Glutamat-Pyruvat-Transaminase                                      |
| GRADE       | Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation |
| Gy          | Kurzbezeichnung für die Maßeinheit der Energiedosis Gray           |
| HAI         | Hepatische arterielle Infusion                                     |
| HBeAg       | Hepatitis B early Antigen  |
| HBsAg       | Hepatitis B surface Antigen  |
| HBV         | Hepatitis-B-Virus  |
| HCC         | Hepatocellular carcinoma (Hepatozelluläres Karzinom)               |
| HCV         | Hepatitis-C-Virus  |
| HDV         | Hepatitis Delta  |
| HepPar1     | Hepatocyte Paraffin 1  |
| HER2        | Human Epidermal Growth Factor Receptor Typ 2                       |
| HR          | Hazard ratio   |
| HRQL        | health related quality of life                                     |
| HSP70       | Hitzeschockprotein 70  |
| hTERT       | Human Telomerase Reverse Transcriptase                             |
| ICC         | Intrahepatisches Cholangiokarzinom                                 |
| iCCA        | Intrahepatisches Cholangiokarzinom                                 |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Erläuterung</b>  |
|------------------|---|
| ICCR             | Internatioal Collaboration on Cancer Reporting                    |
| ICD              | Implantierte Kardioverter-Defibrillatoren                         |
| IDH              | Isocitrat-Dehydrogenase   |
| IFNa             | Interferon alfa   |
| IGRT             | Image-guided radiation therapie (bildgesteuerte Strahlentherapie) |
| ILCA             | International Liver Cancer Association                            |
| IPMN             | intraduktal papillär muzinöse Neoplasie                           |
| IQWiG            | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  |
| IRE              | Irreversible Elektroporation                                      |
| iRFA             | Intraduktale Radiofrequenzablation                                |
| ITT              | Intention To Treat  |
| JIS              | Japan Integrated Staging Score                                    |
| k. A.            | keine Angabe  |
| KASL             | Korean Association for the Study of the Liver                     |
| KBV              | Kassenärztliche Bundesvereinigung                                 |
| KH               | Krankheit   |
| KM               | Knochenmetastase  |
| LA               | Leitlinienadaptation  |
| LAASL            | Latin American Association for the Study of the Liver (LAASL)     |
| LiMax            | Maximum liver function capacity                                   |
| LiRADS           | Liver Imaging Reporting and Data System                           |
| LL               | Leitlinie   |
| LoE              | Level of Evidence   |
| LTx              | Lebertransplantation  |

| Abkürzung | Erläuterung   |
|-----------|---|
| MARS      | Molecular-Adsorbent-Recirculating-System                              |
| MDR       | medium dosed rate (dt.: mittlere Dosierungsrate)                      |
| MPH       | Master of Public Health   |
| MR(T)     | Magnetresonanz(tomographie)   |
| MRCP      | Magnetresonanzcholangiopankreatikographie                             |
| mRECIST   | modifizierte Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (Kriterien) |
| MRT       | Magnetresonanztomographie   |
| MSI       | Mikrosatelliteninstabilität   |
| MSI-H     | Mikrosatelliteninstabilität hoch (high)                               |
| mTOR      | mammalian Target of Rapamycin   |
| MWA       | Mikrowellenablation   |
| n. a.     | nicht angegeben   |
| n.s.      | not significant   |
| NAFLD     | nicht-alkoholische Fettlebererkrankung                                |
| NASH      | nicht-alkoholische Steatohepatitis                                    |
| NCCN      | National Comprehensive Cancer Network                                 |
| NCI       | National Cancer Institute   |
| NGC       | National Guideline Clearinghouse (USA)                                |
| NICE      | National Institute for Health and Care Excellence                     |
| NK-Zellen | Natürliche Killerzellen   |
| NRS       | Nutritional Risiko Score  |
| NT        | Nicht transplantabel  |
| NTRK      | Neurotrophen Tyrosinkinase  |

| Abkürzung | Erläuterung   |
|-----------|---|
| OL        | Office des Leitlinienprogramms Onkologie (c/o Deutsche Krebsgesellschaft) |
| OL        | Leitlinienprogramm Onkologie  |
| OP        | Operation   |
| OR        | Odds Ratio  |
| ORN       | Osteoradionekrose   |
| OS        | Gesamtüberleben (Overall Survival)  |
| PAGE-B    | Platelet Age Gender-HBV   |
| PAS       | Periodic acid-Schiff (Perjodsäure Schiffsche Reagenz-Färbung)             |
| PBC       | Primär biliäre Zirrhose   |
| PBD       | Präoperative biliäre Drainage   |
| pCCA      | Perihiläres Cholangiokarzinom   |
| PD        | Progressive Disease   |
| PD1       | Programmed cell death protein 1   |
| PDT       | Photodynamische Therapie  |
| PEG       | Perkutane Endoskopische Gastrostomie                                      |
| PEI       | perkutane Ethanolinjektion  |
| PET       | Positronen-Emissions-Tomographie  |
| PFS       | progressionsfreies Überleben (progression-free survival)                  |
| PICO      | Population Intervention Comparison Outcome                                |
| PR        | Partial remission, partielle Remission                                    |
| PRO       | Patient Reported Outcome  |
| PS        | Progressive Disease   |
| PSC       | Primär sklerosierende Cholangitis   |
| pTNM      | pathologische Klassifikation von Tumor, Lymphknoten und Metastasen        |

| Abkürzung | Erläuterung   |
|-----------|---|
| PV        | Portalvene  |
| PZK       | Patientenzentrierte Kommunikation                             |
| QALY      | Quality-Adjusted Life Years, Qualitätskorrigierte Lebensjahre |
| QI        | Qualitätsindikator  |
| QoL       | Lebensqualität (Quality of Life)                              |
| RCT       | Radiotherapie/ Radiochemotherapie                             |
| RECIST    | Response Evaluation Criteria in Solid Tumors                  |
| RFA       | Radiofrequenzablation   |
| RILD      | Radiation induced Liver Disease                               |
| RNA       | Ribonukleinsäure  |
| RR        | Risk ratio (relatives Risiko)                                 |
| SBRT      | stereotaktische Bestrahlung                                   |
| SD        | stable disease  |
| SEMS      | Selbstexpandierende Metallgitterstents                        |
| SEOM      | Spanish Society of Medical Oncology                           |
| SGA       | Subjective Global Assessment                                  |
| SGB       | Sozialgesetzbuch  |
| SIR       | Standardisierte Inzidenzrate                                  |
| SIRT      | selektive interne Radiotherapie                               |
| SR        | Systematischer Review   |
| STIKO     | ständige Impfkommision des Robert-Koch-Institut               |
| SVR       | Substained Virological Response                               |
| TACE      | Transarterielle Chemoembolisation                             |
| TAE       | Transarterielle Embolisation                                  |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Erläuterung</b>   |
|------------------|--|
| TARE             | Transarterielle Radioembolisation  |
| TNM              | System zur Klassifikation der anatomischen Ausbreitung maligner Tumoren mit Primärtumor (T), regionären Lymphknoten (N) und Fernmetastasen (M) |
| TTD              | Time to Deterioration  |
| TTP              | Time To Progression  |
| Tx               | Transplantation  |
| UCSF             | University of California, San Francisco  |
| UICC             | UICC (Union internationale contre le cancer)-Klassifikation  |
| UNOS             | United Network of Organ Sharing  |
| US               | Ultraschall  |
| VEGFR            | Vascular Endothelial Growth Factor Receptor  |
| WHO              | World Health Organization (Welt-Gesundheitsorganisation)   |

## 2 Einführung

### 2.1 Geltungsbereich und Zweck

#### 2.1.1 Zielsetzung und Fragestellung

Die interdisziplinäre S3-Leitlinie ist ein Instrument, um die Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms (HCC), des Cholangiokarzinoms (CCA) und des Gallenblasenkarzinoms zu verbessern. Fachgruppen aller Disziplinen, die Patienten mit chronischen Lebererkrankungen, Verdacht auf oder bereits diagnostizierten hepatobiliäre Tumoren ambulant und/oder stationär behandeln, sollen durch die Leitlinie unterstützt werden. Die Leitlinie soll dazu beitragen, eine angemessene Gesundheitsversorgung dieser Patientengruppen sicherzustellen. Es ist weiterhin die Aufgabe der Leitlinie, betroffenen Patienten angemessene, wissenschaftlich begründete und aktuelle Verfahren in der Diagnostik, Therapie und Rehabilitation anzubieten. Dies gilt sowohl für lokal begrenzte oder lokal fortgeschrittene Erkrankungen als auch bei Vorliegen eines Rezidivs oder von Fernmetastasen. Die Leitlinie soll neben dem Beitrag für eine angemessene Gesundheitsversorgung auch die Basis für eine individuell zugeschnittene, qualitativ hochwertige und kosteneffiziente Therapie bieten. Mittel- und langfristig sollen so die Morbidität und Mortalität von Patienten mit hepatobiliären Tumoren gesenkt und die Lebensqualität erhöht werden.

#### 2.1.2 Adressaten

Die Leitlinie richtet sich an Internisten, Gastroenterologen und Hepatologen, Onkologen, Radiologen, Chirurgen, Palliativmediziner, Pathologen, Nuklearmediziner und Strahlentherapeuten, Psychoonkologen, onkologisch tätige Pflegekräfte und Physiotherapeuten sowie alle an einem HCC oder biliärem Karzinom erkrankten Patienten und deren Angehörige. Sie soll außerdem Allgemeinmediziner und übergeordnete Organisationen (z.B. Krankenkassen) des Gesundheitswesens zur Information dienen.

Sie soll entsprechend der Definition einer Leitlinie Entscheidungshilfen geben, jedoch keine Richtlinie sein. Der behandelnde Arzt ist weiterhin verpflichtet, unter Würdigung der Gesamtsituation des Patienten und mit diesem gemeinsam, die für die individuelle Situation angemessene Vorgehensweise zu finden.

#### 2.1.3 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung maximal aber 5 Jahre gültig. Die Leitlinie wurde jedoch in den Living Guideline-Prozess überführt, bei dem jährliche Updates durchgeführt werden. Bei dringendem Änderungsbedarf zwischen den jährlichen Updates werden diese im Rahmen von Amendments durchgeführt. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an die folgende Adresse gesendet werden: [hcc-und-biliaere-karzinome@leitlinien-programm-onkologie.de](mailto:hcc-und-biliaere-karzinome@leitlinien-programm-onkologie.de)

### 2.2 Grundlagen der Methodik

Die methodische Vorgehensweise bei der Erstellung der Leitlinie ist im Leitlinienreport dargelegt. Dieser ist im Internet z. B. auf den Seiten des Leitlinienprogramms

Onkologie (<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>) und den Seiten der AWMF (<http://www.awmf.org/>) frei verfügbar.

## 2.2.1 Schema der Evidenzgraduierung

Zur Klassifikation des Verzerrungsrisikos der identifizierten Studien wurde in dieser Leitlinie das in der folgenden Tabelle aufgeführte System des Oxford Center for Evidence-based Medicine in der Version von 2011 verwendet. Dieses System sieht die Klassifikation der Studien für verschiedene klinische Fragestellungen (Nutzen von Therapie, prognostische Aussagekraft, diagnostische Wertigkeit) vor.

**Tabelle 5: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2011)**

| Frage  | Level 1*   | Level 2*   | Level 3*  | Level 4*   | Level 5   |
|--|--|--|---|--|---|
| Wie verbreitet ist das Problem?  | Lokale und aktuelle Zufallsstichprobe oder Zählung (Vollerhebung)  | Systematische Übersichtsarbeit von Erhebungen, die auf die lokalen Umstände übertragen werden können** | Lokale Erhebung, die nicht auf einer Zufallsstichprobe basiert**            | Fallserie**  | Nicht anwendbar   |
| Ist dieser diagnostische oder kontrollierende Test genau? (Diagnose)     | Systematische Übersichtsarbeit von Querschnittstudien mit durchgehend angewandtem Referenzstandard und Verblindung                     | Einzelne Querschnittstudie mit durchgehend angewandtem Referenzstandard und Verblindung                | Nicht konsekutive*** Studie oder Studie ohne angewandten Referenzstandard** | Fall-Kontroll-Studie oder Studie mit ungeeignetem oder nicht unabhängigem Referenzstandard**                     | Expertenmeinung basierend auf pathophysiologischen Überlegungen |
| Was würde passieren, wenn wir keine Therapie anwenden würden? (Prognose) | Systematische Übersichtsarbeit von Kohortenstudien, die Patienten im Anfangsstadium der Erkrankung beobachten (Inception cohort study) | Einzelne Kohortenstudie von Patienten im Anfangsstadium der Erkrankung (Inception cohort study)        | Kohortenstudie oder Kontrollarm einer randomisierten Studie*                | Fallserie oder Fall-Kontroll-Studie oder eine prognostische Kohortenstudie mit niedriger methodischer Qualität** | Nicht anwendbar   |

| Frage   | Level 1*   | Level 2*   | Level 3*   | Level 4*   | Level 5   |
|---|--|--|--|--|---|
| Hilft dieses Vorgehen? (Nutzen der Intervention)  | Systematische Übersichtsarbeit von randomisierten Studien oder N-von-1-Studien <sup>2</sup>  | Randomisierte Studie oder Beobachtungsstudie mit dramatischen Effekten                 | Kontrollierte Kohortenstudie/ Follow-up-Studie <sup>3**</sup>  | Fallserien oder Fall-Kontroll-Studien oder Studien mit historischen Kontrollen** | Expertenmeinung basierend auf pathophysiologischen Überlegungen |
| Was sind häufige Nebenwirkungen? (Schaden der Intervention)   | Systematische Übersichtarbeit von entweder randomisierten Studien oder eingebetteten Fall-Kontroll-Studien <sup>4</sup> oder N-von-1-Studie mit zur Fragestellung passenden Patienten oder beobachtende Studie mit dramatischen Effekten | Randomisierte Studie oder (ausnahmsweise) Beobachtungsstudie mit dramatischen Effekten | Kontrollierte Kohortenstudie/ Follow-up-Studie (Post-Marketing-Überwachung), mit ausreichender Fallzahl, um eine häufige Nebenwirkung zu identifizieren. Sollen Langzeitnebenwirkungen erfasst werden, muss das Follow-up ausreichend sein** |  |   |
| Was sind seltene Nebenwirkungen? (Schaden der Intervention)   | Systematischer Überblick über randomisierte Studien oder N-von-1-Studien   | Randomisierte Studie oder (ausnahmsweise) Beobachtungsstudie mit dramatischen Effekten |  |  |   |
| Ist dieser Früherkennungstest sinnvoll? (Screening)   | Systematische Übersichtsarbeit von randomisierten Studien  | Randomisierte Studie   | Kontrollierte Kohortenstudie/ Follow-up-Studie**   |  |   |
| <p>* Level kann ggf. wegen der Studienqualität, wegen ausgedehnter Konfidenzintervalle (unpräzise Effektschätzer), Inkonsistenzen zwischen Studien, oder weil der absolute Effektwert sehr klein ist, sowie wegen mangelnder Übertragbarkeit (Fragestellung der Studie entspricht nicht der klinischen relevanten Frage) abgewertet werden. Eine Aufwertung des Evidenzlevels ist möglich bei großen oder sehr großen Effekten.</p> <p>** Grundsätzlich gilt: Ein systematischer Überblick ist immer besser als eine Einzelstudie.</p> <p>***Konsekutiver Einschluss = Patienten werden fortlaufend rekrutiert.</p> |  |  |  |  |   |

| Frage   | Level 1* | Level 2* | Level 3* | Level 4* | Level 5 |
|---|----------|----------|----------|----------|---------|
| 1 Zur Qualitätsbeurteilung kann u.a. das STROBE-Statement verwendet werden:<br><a href="http://www.strobe-statement.org/index.php?id=strobe-aims">http://www.strobe-statement.org/index.php?id=strobe-aims</a><br>2 Einzelpatientenstudien, bei denen die Patienten abwechselnd Intervention und Kontrollintervention erhalten.<br>3 Nachbeobachtungsstudie einer Population aus einem abgeschlossenen RCT.<br>4 Studie, bei der aus einer laufenden Kohortenstudie Fälle und Kontrollen gezogen werden.<br>Übersetzung des englischen Originaltextes von Dr. M. Nothacker, MPH (AWMF); Dr. M. Follmann, MPH, MSc (OL) und Dipl.-Soz.Wiss. T. Langer (OL) |          |          |          |          |         |

## 2.2.2 Schema der Empfehlungsgraduierung

Die Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinienautoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurde ein durch die AWMF und DKG moderierter, nominaler Gruppenprozess bzw. strukturierte Konsensuskonferenz durchgeführt. Im Rahmen dieser Prozesse wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträgern (siehe Kapitel 1.9.2) formal abgestimmt. Die Ergebnisse der jeweiligen Abstimmungen (Konsensstärke) sind entsprechend den Kategorien in Tabelle 5 den Empfehlungen zugeordnet.

In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements (siehe Kapitel 2.2.3) 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 Schema der Empfehlungsgraduierung), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

**Tabelle 6: Schema der Empfehlungsgraduierung**

| Empfehlungsgrad | Beschreibung      | Ausdrucksweise |
|-----------------|-------------------|----------------|
| A               | Starke Empfehlung | soll           |
| B               | Empfehlung        | sollte         |
| 0               | Empfehlung offen  | kann           |

**Tabelle 7: Konsensstärke**

| Konsensstärke                  | Prozentuale Zustimmung           |
|--------------------------------|----------------------------------|
| Starker Konsens                | > 95% der Stimmberechtigten      |
| Konsens                        | > 75 – 95% der Stimmberechtigten |
| Mehrheitliche Zustimmung       | 50 – 75% der Stimmberechtigten   |
| Keine mehrheitliche Zustimmung | < 50% der Stimmberechtigten      |

Die Entscheidungskriterien für die Festlegung der Empfehlungsgrade werden im Leitlinienreport zu dieser Leitlinie erläutert.

### 2.2.3 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.

### 2.2.4 Expertenkonsens (EK)

Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als Expertenkonsens ausgewiesen. Für diese Empfehlungen wurde keine systematische Literaturrecherche durchgeführt (die in den Hintergrundtexten ggf. angeführten Studien wurden von den beteiligten Fachexperten ausgewählt). Bei Empfehlungen, die auf einem Expertenkonsens basieren, werden keine Symbole bzw. Buchstaben verwendet, um die Empfehlungsstärke und die Qualität der Evidenz darzustellen. Die Stärke der Empfehlung ergibt sich hier allein aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in Tabelle "Schema der Empfehlungsgraduierung".

### 2.2.5 Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte

Die Deutsche Krebshilfe stellte die finanziellen Mittel über das Leitlinienprogramm Onkologie (OL) zur Verfügung. Diese Mittel wurden eingesetzt für Personalkosten, Büromaterial, Literaturbeschaffung und die Konsensuskonferenzen (Raummieten, Technik, Verpflegung, Moderatorenhonorare, Reisekosten der Teilnehmer). Die Erarbeitung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation. Alle Mitglieder legten während des Leitlinienprozesses mittels des AWMF-Formblatts eine schriftliche Erklärung zu eventuell bestehenden Interessenkonflikten (zu Beginn, Aktualisierung vor der Konsensuskonferenz) vor. Die Interessenerklärungen sind im Leitlinienreport zu dieser Leitlinie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hepatozellulaeres-karzinom-hcc/>) aufgeführt.

Der Umgang mit Interessenkonflikten wurde analog der Vorgaben der AWMF gemeinsam in unserem Steuergruppentreffen vom 25.10.2022 konsentiert. Zusätzlich wurde dieses Vorgehen mit Vertretern der DKG und der AWMF besprochen. Hier wurde folgendes Vorgehen festgehalten:

- Es wurden alle direkten finanziellen und indirekten sekundären Interessen der letzten drei Jahre im Formular der Interessenkonflikte oder online über das AWMF-Portal „Interessenerklärung online“ angegeben. Unmittelbar vor der Konsensuskonferenz erfolgt eine Aktualisierung der Erklärung.
- Entscheidend für die Bewertung war der thematische Bezug zur Leitlinie.
- Die Interessenskonflikte sind im Leitlinienreport im Kapitel 12.1 aufgeführt.

Umgang mit direkten finanziellen Interessenkonflikten:

- Es kam bei finanziellen Vergütungen durch Ad-Board, Beratertätigkeit und Industriedrittmittel in verantwortlicher Position unabhängig von der Höhe der monetären Zuwendung zur Feststellung eines moderaten Interessenkonfliktes.
- Vortragstätigkeit wurden als geringer Interessenkonflikt bewertet.
- Wurde ein moderater Interessenkonflikt festgestellt, enthielt sich der Mandatsträger bei einzelnen Fragen oder Themenbereichen, je nach festgestelltem Interessenkonflikt.
- Bei zwei Mandatsträgern wurden Patente festgestellt. Diese haben jedoch keinen thematischen Bezug zur Leitlinie, noch sind diese kommerzialisiert. Es erfolgte daher kein Ausschluss von der Leitlinienarbeit.
- Ein Aktienbesitz lag bei keinem Mandatsträger vor. Falls Eigentümerinteressen festgestellt worden wären, hätte dies zu einem Ausschluss der Leitlinienarbeit geführt.

Umgang mit indirekten sekundären Interessenkonflikten:

- Mitgliedschaften in Fachgesellschaften und Beteiligung an Fortbildungen und Ausbildungsinstituten wurden nicht als Interessenkonflikt für diese Leitlinie bewertet, da dies ein essentieller Teil der wissenschaftlichen und klinischen Arbeit ist.
- Ebenso wurde der Schwerpunkt der wissenschaftlichen und klinischen Tätigkeit in diesem Feld erwartet, um eine wissenschaftliche und praktikable Leitlinie zu erstellen.
- Eine persönliche Beziehung (Partner oder Verwandter 1. Grades) zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft lag bei keinem Mandatsträger vor.

Der Vorschlag der Steuergruppe zum Management wurde zu Beginn der Konsenskonferenz diskutiert und umgesetzt. Bei allen Empfehlungen, bei denen Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten vorlagen, wurden die Ergebnisse mit und ohne Enthaltungen publiziert. Für die Festlegung der Konsensusstärke war das Ergebnis mit Enthaltung entscheidend, jedoch ergab sich bei keiner Empfehlung ein relevanter Unterschied im Ergebnis mit und ohne Enthaltungen.

Als protektive Faktoren gegen eine Verzerrung durch Interessenkonflikte kann die systematische Evidenzaufbereitung, die pluralistische Zusammensetzung der Leitliniengruppe, die neutrale Moderation, die Diskussion der Bewertung der Interessen und des Umgangs mit Interessenkonflikten zu Beginn der Konsenskonferenz sowie die öffentliche Konsultation gewertet werden.

An dieser Stelle möchten wir allen Mitarbeitern für ihre ausschließlich ehrenamtliche Mitarbeit an dem Projekt danken.

## 3 Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms

### 3.1 Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung

#### 3.1.1 Risikofaktoren und Früherkennung

| 3.1                           | Evidenzbasiertes Statement   | geprüft 2023 |
|-------------------------------|--|--------------|
| Level of Evidence<br><b>1</b> | Patienten mit einer Leberzirrhose haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines HCC. |              |
|                               | [1]<br>1: Leitlinienadaptation: AASLD  |              |
|                               | Starker Konsens  |              |

Die Inzidenz von malignen Lebertumoren ist in den letzten Dekaden deutlich angestiegen. Das primäre Leberzellkarzinom (HCC) ist hierbei der weltweit häufigste maligne Lebertumor. Nach aktuellen GLOBOCAN-Daten erkrankten 2020 weltweit mehr als 905 000 Menschen an einem primären Lebertumor (HCC und intrahepatisches Cholangiokarzinom) und mehr als 830 000 verstarben daran [http://gco.iarc.fr]. Die Inzidenz ist in den letzten Jahren angestiegen. Während 1999 in Deutschland 5912 Patienten an einem primären Leberkrebs erkrankten, lag 2017 die Zahl bei 8943 Patienten. Die Mortalität lag 2017 bei 7910 Patienten in Deutschland [http://krebsdaten.de]. Bis zu 80% der globalen Erkrankungsfälle betreffen süd-ostasiatische Länder und Länder des afrikanischen Kontinents südlich der Sahara. Dies wird vor allem durch die dort hohe Inzidenz einer chronischen Hepatitis-B-Virus (HBV)-Infektion bedingt. In Europa, Nordamerika und Japan ist die HCC-Inzidenz deutlich niedriger. Die häufigsten Risikofaktoren für ein HCC in Deutschland sind derzeit eine chronische Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion und Alkoholkonsum. Die Inzidenz des HCC in der westlichen Welt hat aufgrund chronischer HCV-Infektion-bedingter Leberzirrhosen als auch der deutlichen Zunahme nichtalkoholischer Fettlebererkrankungen (NAFLD) und nichtalkoholischer Fettleberhepatitiden (NASH) mit fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose deutlich zugenommen [2].

Eine Leberzirrhose ist jedoch weiterhin der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung eines HCC. Prinzipiell weist jeder Patient mit einer Leberzirrhose unabhängig von der zugrunde liegenden Ätiologie (HCV, HBV, NASH/metabolisches Syndrom, chronischer Alkoholabusus, Hämochromatose,  $\alpha$ 1-Antitrypsin-Mangel u.a.) ein erhöhtes HCC-Risiko auf. Das relative Risiko unterscheidet sich jedoch je nach Ursache der Erkrankung erheblich. Kohortenstudien haben gezeigt, dass etwa 1- 8% aller Patienten mit Zirrhose ein HCC entwickeln (2% bei HBV, 3-8% bei HCV) [3], [4], [5]. Bei einer NAFLD oder NASH variiert hingegen die HCC-Inzidenz sehr stark (0,004 - 7,6%) [6], [7]. Je nach Gesundheitswesen ist ein HCC-Früherkennungsprogramm kosteneffizient ab einer jährlichen HCC Inzidenz von 0,2% bzw. 1,5% [8], [9].

| 3.2                           | Evidenzbasierte Empfehlung  | geprüft 2023 |
|-------------------------------|---|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>B</b>   | Patienten mit einer chronischen Hepatitis B-Virusinfektion haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines HCC. Diesen Patienten sollte ab einem PAGE-B Score von 10 eine regelmäßige Früherkennung angeboten werden. |              |
| Level of Evidence<br><b>2</b> | [10], [11]<br>2: Primärrecherche  |              |
|                               | Konsens   |              |

Patienten mit chronischer HBV weisen auch trotz antiviraler Therapie ein erhöhtes HCC-Risiko auf. Durch eine antivirale Therapie wird das Risiko verringert. Durch Verwendung des PAGE-B Scores kann eine Risiko-Stratifizierung erfolgen [11].

Durch eine antivirale Therapie bei chronischer HBV mit einem Nukleoside/Nukleotide-Analogon wird sowohl das Risiko der Progression der Leberzirrhose inkl. hepatischer Dekompensation als auch das HCC-Risiko reduziert [2]. Diese Patienten weisen jedoch trotz antiviraler Therapie teilweise ein deutlich erhöhtes HCC-Risiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung auf [12]. Für asiatische Patienten wurden deshalb verschiedene klinische Risikobewertungssysteme wie z.B. GAG-HCC, CU-HCC oder REACH-B-Score, publiziert [13], [14], [15].

Für kaukasische Patienten mit chronischer HBV wurde das PAGE-B-Bewertungssystem etabliert [11]. Hierbei wird aufgrund folgender Punkte ein Score errechnet:

- Alter (16-29 Jahre: 0 Punkte; 30-39 Jahre: 2 Punkte; 40-49 Jahre: 4 Punkte; 50-59 Jahre: 6 Punkte; 60-69 Jahre: 8 Punkte und  $\geq$  70 Jahre: 10 Punkte),
- Geschlecht (weiblich: 0 Punkte; männlich: 6 Punkte) und
- Thrombozytenzahl ( $\geq$  200/nl: 0 Punkte; 100-199/nl: 6 Punkte;  $<$  100/nl: 9 Punkte)

Aus Praktikabilitätsgründen wurde das Vorhandensein einer Leberzirrhose nicht in das Bewertungssystem aufgenommen. Das 5 Jahres-HCC-Risiko lag bei einem PAGE-B Score  $\leq$  9 bei 0%, bei einem PAGE-B Score 10-17 bei 3% und bei einem PAGE-B Score  $\geq$  18 bei 17%. Im Vergleich zu GAG-HCC, CU-HCC, REACH-B- und FIB-4-Score konnte der PAGE-B Score das HCC-Risiko bei kaukasischen Patienten mit chronischer HBV-Infektion besser vorhersagen [10]. Eine große Untersuchung aus China konnte jüngst zeigen, dass der PAGE-B-Score ebenfalls für die HCC-Risikoeinschätzung asiatischer Patienten geeignet ist [16].

| 3.3       | Konsensbasierte Empfehlung   | modifiziert 2023 |
|-----------|--|------------------|
| <b>EK</b> | Bei fortgeschrittener Fibrose sollte HCV-Patienten eine regelmäßige Früherkennung angeboten werden. NAFLD-Patienten mit fortgeschrittener Fibrose kann ein solches Screening ebenfalls angeboten werden. |                  |
|           | Starker Konsens  |                  |

Bei Patienten ohne Leberzirrhose ist die Risikoanalyse deutlich schwieriger. In der EASL-Leitlinie wird das Risiko bei fortgeschrittener Fibrose zwar gewürdigt, aufgrund der damaligen Datenlage resultierte jedoch nur eine schwache Empfehlung eine Früherkennung durchzuführen [2]. In der AASLD-Leitlinie fehlt eine solche Betrachtung bislang [17].

Diabetes und Adipositas sind etablierte Risikofaktoren sowohl für eine NAFLD als auch für die Entwicklung eines HCC. Ursächlich sind eine Insulin-Resistenz und entzündliche Veränderungen der Leber bei NAFLD, was letztlich zu einer NASH führen kann. Patienten mit NASH und Leberzirrhose weisen ein erhöhtes HCC-Risiko auf. Das HCC-Risiko bei NASH ohne Zirrhose ist hingegen variabel. Etliche jüngere Publikationen konnten zeigen, dass bei einem Teil der Patienten mit NASH und HCC keine Zirrhose vorhanden ist [6], [18]. Hierbei handelt es sich jedoch in der Regel um retrospektive Kohortenstudien.

Wir möchten an dieser Stelle auf die [S2k-Leitlinie "Nicht alkoholische Fettlebererkrankung"](#) hinweisen, die im April 2022 publiziert wurde.

| 3.4       | Konsensbasierte Empfehlung  | geprüft 2023 |
|-----------|---|--------------|
| <b>EK</b> | Patienten mit einer fortgeschrittenen Leberfibrose, unabhängig von der Ursache der Lebererkrankung, kann die Teilnahme an einer HCC-Früherkennung angeboten werden. |              |
|           | Starker Konsens   |              |

Chronische Lebererkrankungen unterschiedlicher Ursachen können zu einer Fibrosierung des Lebergewebes bis hin zur Leberzirrhose führen. Die Festlegung des Fibrose-Stadiums erfolgt klassischerweise histopathologisch anhand verschiedener Klassifikationssysteme die häufig krankheitsspezifisch sind, wie z.B. dem METAVIR-Score, nach Desmet und Scheuer, Knodell oder Ishak [19]. Eine fortgeschrittene Fibrose ( $\geq F3$ ) zeigt histopathologisch gemäß METAVIR-Score eine portale Faservermehrung mit zahlreichen Bindegewebssepten ohne Zirrhose. Bildgebende Verfahren, wie Sonographie, Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT), erlauben erst in fortgeschrittenen Stadien den sicheren Nachweis einer Leberzirrhose. Die histopathologische Klassifikation des Fibrorestadiums anhand einer Leberbiopsie wird zunehmend verlassen aufgrund der Invasivität, der niedrigen Akzeptanz, der Kosten, aber auch wegen eines potenziellen Stichprobenfehlers aufgrund eines inhomogenen fibrotischen Umbaus.

Die HCC-Entwicklung bei NAFLD-Patienten mit einer fortgeschrittenen Leberfibrose oder Leberzirrhose liegt bei 1,25 pro 1000 Personenjahre für alle NAFLD-Patienten und bei 14,46 pro 1000 Personenjahre für NAFLD mit fortgeschrittener Fibrose und Zirrhose [20]. Die Patientengruppe mit fortgeschrittener Fibrose und Zirrhose wird allerdings in den aktuellen Metanalysen zumeist nicht differenziert. Zur Inzidenz bei NASH F3 oder F2/F3 Patienten gibt es leider keine belastbaren Daten. Die Gruppe „NASH ohne Zirrhose und mit hohem FIB-4“ als Surrogat für das Risiko einer höhergradigen Fibrose bei Kanwal et al. [6], kommt dem noch am nächsten. Hier wird eine Inzidenz von 0,08 pro 1000 Personenjahre für NASH-Patienten mit niedrigem FIB-4 beschrieben. Eine große retrospektive Kohortenstudie aus Deutschland konnte die Rolle von FIB-4 als Risikomarker für die Entstehung eines HCC bestätigen [21]. Die

kumulative Inzidenz innerhalb von 10 Jahren war hier in der Gruppe mit FIB-4 > 1,30 etwa 10-fach höher als mit FIB-4 < 1,30 (0,47 % vs. 0,04 %). Diese Daten unterstützen die aktuellen HCC-Überwachungsempfehlungen für NAFLD. Zur Identifikation von Patienten mit „fortgeschrittener Fibrose“ können neben der Histologie auch verfügbare nichtinvasive Verfahren und Scores mit der Kategorisierung „erhöhtes Risiko“ herangezogen werden. Extrahepatische Karzinome sind bei NAFLD achtmal häufiger als das HCC und nicht mit dem Stadium der Leberfibrose assoziiert. Da die weltweite Prävalenz von NAFLD bei etwa 25 % liegt und weiter zunimmt, unterstützen diese Daten die Prävention und die über die Leber hinausgehende Früherkennung von Krebs bei Erwachsenen mit NAFLD.

Zur nichtinvasiven Bestimmung der Lebersteifigkeit als Surrogatmarker einer Leberfibrose oder Zirrhose stehen deshalb heute verschiedene elastographische Verfahren, wie z.B. die transiente hepatische Elastographie (Fibroscan®), Scherwellen-Elastographie – auch als Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Elastographie bezeichnet – und die MR-Elastographie, zur Verfügung [22]. Daneben kommen verschiedene blutbasierte, häufig krankheitsspezifische Fibrose-Scores zur Einschätzung einer Leberfibrose zur Anwendung, z.B. APRI-Index, NAFLD Fibrose Score, FIB-4 u.a. [19], [23], [24], [25]. Bei den meisten Patienten lässt sich mithilfe nichtinvasiver Verfahren das Vorhandensein einer fortgeschrittenen Fibrose oder einer Leberzirrhose zuverlässig vorhersagen [19], [26].

Bei Patienten ohne chronische HBV und ohne Leberzirrhose ist das Risiko für die Entwicklung eines HCC deutlich niedriger [2]. Dementsprechend empfehlen weder AASLD noch EASL eine routinemäßige Früherkennung für diese Populationen [2], [17]. Patienten mit einer Leberzirrhose bei chronischer HCV weisen ein hohes HCC-Risiko mit einer jährlichen HCC-Inzidenz von 3- 8% auf [27], [28]. Liegt keine fortgeschrittene Leberfibrose vor, ist das Risiko gering [28]. Das HCC-Risiko sinkt bei Patienten mit chronischer HCV nach erfolgreicher Viruseradikation (SVR, sustained virological response) deutlich auf 0,33%-0,9%/Jahr [27], [29]. Bei bereits vorhandener Leberzirrhose ist das HCC-Risiko trotz SVR weiterhin erhöht. In der Literatur wird für diese Patienten ein HCC-Risiko zwischen 1,5 – 2,4%/Jahr berichtet [5], [27], [30]. Patienten mit SVR und einem erhöhtem AST/Thrombozyten-Ratio-Index (APRI) (APRI >2), ein nichtinvasiver Marker zur Detektion einer Leberfibrose, weisen auch ohne gesicherte Leberzirrhose ein leicht erhöhtes HCC-Risiko von 0,48%/Jahr auf [29]. Die asiatisch-pazifische HCC-Leitlinie hat diese relevanten Änderungen der Risikofaktoren bereits implementiert [31]. Entsprechend wird eine Früherkennung dort bei chronischer HCV nach SVR für ältere Patienten bzw. bei erniedrigter Thrombozytenzahl bzw. beim Vorliegen von Komorbiditäten wie Diabetes bzw. fortgesetztem Alkoholkonsum unabhängig vom Nachweis einer Leberzirrhose empfohlen.

Weiterhin nimmt der Anteil der Patienten mit einem HCC auf dem Boden einer NASH insbesondere in den USA und Europa deutlich zu und häufig liegt bei diesen Patienten noch keine Zirrhose vor [18]. Die HCC-Risikobewertung von Patienten mit NASH ohne Vorliegen einer Leberzirrhose ist deutlich schwieriger [2], [17], [31]. Wir möchten an dieser Stelle auf die S2k-Leitlinie " Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung" hinweisen, die derzeit überarbeitet wird. Hier ist geplant auf die Vorsorgeuntersuchungen bei einer NASH oder NAFLD detailliert einzugehen.

Aufgrund der Häufigkeit einer NAFLD ist zu erwarten, dass dieser Risikofaktor in der nächsten Dekade der häufigste HCC-Auslöser in der westlichen Welt sein wird [32]. Ein Typ-2-Diabetes verdoppelte das Risiko für ein Fortschreiten der NAFLD und das Mortalitätsrisiko stieg mit dem Krankheitsstadium an [33]. Eine wichtige Aufgabe der

nächsten Jahre wird sein, Patienten mit NAFLD und erhöhtem HCC-Risiko anhand prädiktiver Marker zu identifizieren und diese im Rahmen einer Früherkennung zu überwachen [34]. Hierzu können gemäß deutscher NAFLD-Leitlinie eine Kombination von blutbasierten/demographischen Bewertungssystemen und nichtinvasiver apparativer Diagnostik zur Anwendung kommen [23], [24].

Bei Vorliegen einer nicht-alkoholischen Steatohepatitis gibt es mehrere Genvarianten (PNPLA3 p.I148M, TM6SF2 p.E167K und MBOAT7 rs641738), die ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines HCC aufweisen, wohingegen eine Variante im HSD17B13 Gen rs72613567 das Risiko reduziert. Eine Addition der Risiko-Allele im PNPLA3, TM6SF2 mit dem HSD17B13 Wildtyp-(Risiko-)Allel ergab bei Vorliegen von 4 Risiko-Allelen ein 3,3-fach erhöhtes und bei Vorliegen von 5-6 Risiko-Allelen ein 29-fach erhöhtes HCC Risiko in der Bevölkerung (über 100.000 Personen aus Copenhagen, über 300.000 Personen aus der UK Biobank) [35]. Aufgrund des niedrigen positiven prädiktiven Werts für eine HCC-Entwicklung kann der Score aber nicht für ein unselektives Screening in der Allgemeinbevölkerung empfohlen werden. Der Wert für das Screening in Risikoindividuen muss prospektiv weiter untersucht werden.

| 3.5       | Konsensbasierte Empfehlung   | geprüft 2023 |
|-----------|--|--------------|
| <b>EK</b> | Patienten mit akuter intermittierender Porphyrrie, Glykogenspeicherkrankheit, Morbus Gaucher und Tyrosinämie Typ I kann eine regelmäßige Früherkennung angeboten werden. |              |
|           | Konsens  |              |

Bei selteneren Erkrankungen kann ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines HCC vorliegen.

Unter anderem ergaben Daten aus dem Schwedischen Porphyrrie-Register bei den über 50-Jährigen eine jährliche Inzidenz an primären Lebertumoren von 1,8% (Hazard Ratio 38). Bisher liegen diese Daten nur als Abstract vor, vergleichbare Daten wurde aber bereits 1984 in einer früheren schwedischen Kohorte [36], und kürzlich auch aus Norwegen publiziert [37].

Bei Vorliegen einer Glykogenspeicherkrankheit, insbesondere Typ Ia und Ib, muss mit dem Auftreten von Adenomen und maligner Transformation gerechnet werden [38] [39]. Patienten mit M. Gaucher haben ein deutlich erhöhtes Risiko, auch ohne Zirrhose, ein HCC zu entwickeln [40]. Als Risikofaktoren für die HCC-Entwicklung werden hier ein Zustand nach Splenektomie, die Präsenz einer Fibrose oder Zirrhose, eine persistierende Hyperferritinämie sowie eine begleitende HBV- oder HCV-Infektion angesehen [41].

Die Tyrosinämie Typ I ist inzwischen in das Neugeborenen-Screening aufgenommen worden. Unbehandelt ist sie der häufigste Grund für das HCC beim Kind. Seit Einführung der Therapie mit Nitisinon hat sich die Prognose der behandelten Kinder deutlich verbessert, sodass die Patienten i. d. R. das Erwachsenenalter erreichen [42]. Das Risiko für das HCC ist vermutlich lebenslang erhöht, sodass jeder Patient mit Tyrosinämie Typ I intensiv überwacht werden sollte.

**Tabelle 8: HCC-Risikobewertung bei HCV, HBV, NASH und NAFLD**

| Erkrankungen  |  | HCC-Risiko (jährliche Inzidenz) | Referenzen                |
|---|--|---------------------------------|---------------------------|
| HCV ohne Zirrhose<br><br>SVR nach DAAD  | Ingesamt                                       | 1,3 %                           | Kanwal 2020 [5]           |
|   | Regression der fortgeschrittenen Leberfibrose* | 1,6 %                           |                           |
|   | Keine fortgeschrittene Leberfibrose            | 0,4 %                           |                           |
| HCV-Zirrhose<br>SVR nach DAAD   | Insgesamt                                      | 2,3%                            | Kanwal 2020 [5]           |
|   | Persistierende fortgeschrittene Leberfibrose*  | 6,5%                            |                           |
|   | Regression der fortgeschrittenen Leberfibrose* | 1,9 %                           |                           |
| HBV   | HBsAg-Trägerstatus**                           | 0,03-0,07 %                     | Raffetti 2016 [43]        |
|   | Chronische HBV ohne Zirrhose (unbehandelt) **  | 0,12 %                          |                           |
|   | Chronische HBV mit Zirrhose (unbehandelt) **   | 2,03 %                          | Raffetti 2016 [43]        |
|   | Chronische HBV ohne Zirrhose (behandelt)       | 0,01-1,4 %                      | Papatheodoridis 2015 [44] |
|   | Chronische HBV mit Zirrhose (behandelt)        | 0,9-5,4 %                       | Papatheodoridis 2015 [44] |
| NASH  | NASH mit Zirrhose und mit hohem FIB-4***       | 1,36 %                          | Kanwal 2018 [6]           |
|   | NASH mit Zirrhose und normalem FIB-4           | 0,48 %                          | Kanwal 2018 [6]           |
|   | NASH ohne Zirrhose und mit hohem FIB-4         | 0,04 %                          | Kanwal 2018 [6]           |
|   | NASH ohne Zirrhose und normalem FIB-4          | 0,004 %                         | Kanwal 2018 [6]           |
| NAFLD   | Ohne Leberfibrose                              | 0,001 %                         | Simeone 2017 [33]         |
|   | Fortgeschrittene Leberfibrose                  | 0,03 %                          |                           |
|   | Zirrhose                                       | 0,6 %                           |                           |
|   | Ohne Leberfibrose                              | <b>0,07 %</b>                   | Björkstom 2022 [45]       |
| <p>*Die Berechnung des FIB-4-Scores erfolgt anhand folgender Formel: <math>\text{Alter (Jahre)} \times \text{GOT (U/l)} / [\text{Thrombozytenzahl (109/l)} \times \sqrt{\text{GPT (U/l)}}]</math>. Das Risiko für eine fortgeschrittene (<math>\geq</math> Metavir F3) Leberfibrose wurde durch einen FIB-4-Score <math>&gt; 3,25</math> definiert; bei einem FIB-4-Score <math>&lt; 1,45</math> ist eine fortgeschrittene Leberfibrose unwahrscheinlich; bei einem FIB-4-Score zwischen 1,45-3,25 erfolgt zusätzlich die Bestimmung des APRI-Score (<math>\geq 1,5</math>: hohes Risiko; <math>&lt; 1,5</math>: geringes Risiko) zur Risikobewertung.</p> <p>**Daten für Europa.</p> <p>*** definiert als ein FIB-4-Score <math>\geq 2,67</math></p> |  |                                 |                           |

## 3.1.2 Prophylaktische und therapeutische Maßnahmen zur Reduktion des HCC-Risikos

### 3.1.2.1 Primäre Prävention

| 3.6       | Konsensbasierte Empfehlung  | geprüft 2023 |
|-----------|---|--------------|
| <b>EK</b> | <p>Entsprechend den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO) sollen gegen Hepatitis-B-Virus geimpft werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• alle Säuglinge ab dem vollendeten 2. Lebensmonat,</li> <li>• alle Neugeborenen HBsAg-positiver Mütter oder von Müttern mit unbekanntem HBsAg-Status innerhalb von 12 Stunden,</li> <li>• alle noch nicht geimpften Kinder und Jugendlichen bis zum vollendeten 17. Lebensjahr, möglichst vor Beginn der Pubertät,</li> <li>• alle in der Indikationsliste der STIKO aufgeführten Personen mit erhöhtem Hepatitis-B-Risiko.</li> </ul> |              |
|           | Starker Konsens   |              |

Die intrauterine oder peripartale HBV-Transmission von Mutter auf Fetus ist weltweit wahrscheinlich für die Hälfte aller HBV-Erkrankungsfälle verantwortlich [46]. Das Risiko einer Übertragung von HBeAg-positiven Müttern auf ihre Kinder liegt bei 70-90%. Bei HBeAg-negativen Müttern ist das Risiko niedriger. Durch die Einführung von Vakzinierungsprogrammen wird das vertikale Transmissionsrisiko um 90% reduziert. In Taiwan wurde durch die Einführung von HBV-Vakzinierungsprogrammen ab den 1980er-Jahren die Rate von HBV-Neuinfektionen bei Kindern von 86-96% auf 12-14% (HBeAg-positive Mütter) bzw. von 10-12% auf 3-4% (HBeAg-negative Mütter) gesenkt. Als Folge ist die HCC-Inzidenz, insbesondere bei männlichen Jugendlichen, deutlich rückläufig [47], [48]. In Deutschland wurde die HBV-Vakzinierung 1995 durch die STIKO eingeführt.

## 3.1.2.2 Sekundäre Prävention

| 3.7       | Konsensbasierte Empfehlung  | geprüft 2023 |
|-----------|---|--------------|
| <b>EK</b> | Die Ursachen einer chronischen Lebererkrankung sollen, soweit möglich, behandelt werden, um eine Progression einschließlich der Entwicklung eines HCCs zu verhindern. |              |
|           | Starker Konsens   |              |

| 3.8       | Konsensbasierte Empfehlung   | geprüft 2023 |
|-----------|--|--------------|
| <b>EK</b> | Patienten mit chronischer Hepatitis-Virusinfektion sollen gemäß den aktuellen Leitlinien betreut bzw. antiviral behandelt werden, um eine Progression einschließlich der Entwicklung eines HCCs zu verhindern. |              |
|           | Starker Konsens  |              |

Die Indikation zur Therapie sowie Auswahl, Dosis und Dauer der antiviralen Therapie der Hepatitis B oder C erfolgt gemäß der aktuellen S3-Leitlinie sowie dem Addendum bzgl. der HCV-Therapie (Stand 04/2022). Andere behandelbare chronische Lebererkrankungen werden gemäß aktuellen Leitlinien behandelt (<https://www.dgvs.de/wissen-kompakt/leitlinien/leitlinien-dgvs>).

| 3.9                           | Evidenzbasierte Empfehlung   | geprüft 2023 |
|-------------------------------|--|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>B</b>   | Patienten mit chronischen Lebererkrankungen sollte der Konsum von Kaffee empfohlen werden. |              |
| Level of Evidence<br><b>2</b> | [49], [50], [51], [52]<br>2: Leitlinienadaptation:   |              |
|                               | Starker Konsens  |              |

Kaffeekonsum ist bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen sowohl mit einem verminderten Risiko einer Fibrose-Progression als auch einer HCC-Risiko-Reduktion assoziiert [53]. Der protektive Effekt ist abhängig von der täglichen Kaffeemenge. Die Risikoreduktion für eine Progression der Lebererkrankung bzw. für das Versterben an einer chronischen Lebererkrankung ist sogar noch stärker ausgeprägt als die Reduktion des HCC-Risikos [50], [52]. Obwohl es sich bei den meisten Studien um retrospektive Kohortenstudien handelt und die Angaben zu Tassengröße, Kaffeeart und täglicher Menge nicht standardisiert sind, zeigen alle Metaanalysen einen mengenabhängigen, protektiven Effekt im Vergleich zu keinem Kaffeekonsum auf. Der Effekt erscheint am deutlichsten zu sein bei einem Kaffeekonsum von 3 oder mehr Tassen/Tag [50], [52], [54]. Die HCC-Risikoreduktion bei dieser täglichen Kaffeemenge

liegt im Bereich von 41-50%. Der protektive Effekt von entkoffeiniertem Kaffee ist nicht so ausgeprägt wie der von koffeinhaltigem Kaffee [55]. Die Datenlage für einen protektiven Effekt von grünem Tee ist nicht eindeutig [56].

| 3.10      | Konsensbasierte Empfehlung   | geprüft 2023 |
|-----------|--|--------------|
| <b>EK</b> | Bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung und nichtinsulinabhängigem Diabetes mellitus sollte eine Behandlung mit Metformin geprüft werden, um das HCC-Risiko zu senken. |              |
|           | Starker Konsens  |              |

Das HCC-Risiko bei Diabetikern, insbesondere bei gleichzeitigem Vorliegen eines metabolischen Syndroms, ist erhöht [5]. Vor dem Hintergrund der steigenden Inzidenz einer NASH und der Diabetes-Zunahme ist die Prävention eines HCC bei dieser Population extrem relevant. Etliche Arbeiten, meist retrospektive Kohortenstudien, haben eine Reduktion der HCC-Inzidenz bei Diabetikern unter Metformin-Therapie gezeigt [57], [58], [59]. Eine Therapie mit Metformin bei Diabetes und chronischer Lebererkrankung weist kein erhöhtes Toxizitätsrisiko einschließlich des Risikos für eine Laktat-Azidose unter Beachtung der Kontraindikationen (z.B. chronisches Nierenversagen mit höhergradig reduzierter glomerulärer Filtrationsrate < 30-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) auf [60], [61]. Eine Leberzirrhose ist kein Grund zur Beendigung einer Therapie mit Metformin. Patienten mit einer Leberzirrhose und Diabetes profitieren von einer Fortführung der Metformin-Therapie. In einer retrospektiven Kohortenstudie wurde eine Verdopplung der Überlebenszeit berichtet (11,8 Jahre vs. 6,0 Jahre bei einem Child-Pugh-Stadium A und 7,7 Jahre vs. 3,5 Jahre bei einem höheren Child-Pugh-Stadium) [62]. In dieser Kohortenstudie wurde bei keinem Patienten (n=172) eine Laktat-Azidose berichtet.

| 3.11      | Konsensbasierte Empfehlung   | geprüft 2023 |
|-----------|--|--------------|
| <b>EK</b> | Patienten mit chronischen Lebererkrankungen sollen keinen Alkohol trinken. |              |
|           | Konsens  |              |

Regelmäßiger Alkoholkonsum stellt einen wichtigen Kofaktor für die Entwicklung eines HCC dar. Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion mit Leberzirrhose haben bei gleichzeitigem Alkoholkonsum ein deutlich höheres HCC-Risiko. In einer prospektiven Studie an 192 Patienten mit HCV-Zirrhose zeigte sich selbst bei leichtem bis moderatem Alkoholkonsum (median 15 g/Tag) verglichen mit einer Abstinenz eine kumulative 5-Jahres-HCC-Inzidenz von 23,8% vs. 10,6%. Für Patienten mit SVR lag die 5-Jahres-HCC-Inzidenz bei 2,0% verglichen mit 21,7% ohne SVR. Das niedrigste Risiko wiesen Patienten mit SVR und Abstinenz auf (0%), gefolgt von Patienten mit SVR ohne Abstinenz (6,2%). Bei Patienten ohne SVR und Abstinenz lag das Risiko bei 15,9% und bei Patienten ohne SVR, die weiter Alkohol tranken bei 29,2% [63]. Bei Vorliegen einer NASH-Zirrhose und moderatem Alkoholkonsum ( $\leq 2$  alkoholische Getränke/Tag oder

3-6 alkoholische Getränke am Wochenende) steigt das HCC-Risiko ebenfalls erheblich (Faktor 3,6) [64].

Unter Alkoholabstinenz wird bei Vorhandensein einer chronischen Lebererkrankung der Krankheitsverlauf und das Überleben günstig beeinflusst [65].

Weitere Lebensstilmodifikationen zur HCC-Risikoreduktion beinhalten bei adipösen Patienten mit NAFLD eine gewichtsreduzierende Ernährungsumstellung mit dem Ziel einer nachhaltigen Gewichtsreduktion, regelmäßige körperliche Aktivität sowie bei schwerer Adipositas (BMI  $\geq 35$ ) und Versagen einer Gewichtsreduktion die Diskussion bzgl. einer bariatrischen Operation. Medikamente zur Behandlung der NAFLD oder NASH sind derzeit nicht zugelassen [23], [24].

### 3.1.2.3 Tertiäre Prävention

| 3.12      | Konsensbasierte Empfehlung   | geprüft 2023 |
|-----------|--|--------------|
| <b>EK</b> | Patienten mit chronischer Hepatitis B-Virusinfektion und HCC sollte eine antivirale Therapie angeboten werden. |              |
|           | Konsens  |              |

Patienten mit chronischer HBV und HCC überleben länger mit einer antiviralen Therapie. Bei chirurgisch behandelten Patienten, die eine antivirale Therapie erhielten, zeigte sich nach 1, 3 und 5 Jahren ein deutlich längeres krankheitsfreies Überleben (91,6%, 69,5% und 55% vs. 80,2%, 56% und 44,2%) und auch Gesamtüberleben (99,6%, 93,5% und 87% vs. 96,1%, 80,5% und 61,3%) verglichen mit Patienten, die keine antivirale Therapie erhielten [66].

Patienten mit chronischer HBV und HCC, die mittels transarterieller Chemoembolisation behandelt werden, überleben ebenfalls länger, wenn vor Therapiebeginn eine antivirale Therapie eingeleitet wird [67]. Das 10-Jahresüberleben betrug in einer koreanischen Kohorten-Studie bei Patienten mit prophylaktischer HBV-Therapie 26,5% vs. 12,8% bei Patienten ohne prophylaktische antivirale Therapie. Patienten, die mit Entecavir oder Tenofovir behandelt wurden, überlebten länger als Patienten, die eine weniger effektive, antivirale Therapie erhielten.

Bei Patienten mit fortgeschrittenem HCC und HBV, die eine Therapie mit Sorafenib erhielten, ist eine gleichzeitige antivirale Behandlung ebenfalls mit einem längeren Überleben assoziiert (12,0 Monate vs. 8,3 Monate) [68].

| 3.13      | Konsensbasierte Empfehlung  | geprüft 2023 |
|-----------|---|--------------|
| <b>EK</b> | Patienten mit chronischer Hepatitis C-Virusinfektion und HCC, bei denen eine kurativ intendierte Tumorbehandlung durchgeführt wird, soll eine DAAD-Behandlung angeboten werden. |              |
|           | Starker Konsens   |              |

Das Überleben von Patienten mit HCV-assoziiertem HCC im Frühstadium (n=163), die nach kurativer Behandlung mittels Resektion oder Ablation mit einer DAAD-Therapie behandelt wurden, ist besser als ohne eine DAAD-Therapie (Hazard-Ratio 0,39) [69]. In dieser prospektiven, multizentrischen italienischen Kohortenstudie zeigte sich ebenfalls eine deutliche Risikoreduktion bzgl. einer hepatischen Dekompensation (Hazard-Ratio 0,32), das HCC-Rezidiv-Risiko wurde jedoch durch eine DAAD-Therapie nicht verbessert.

In einer kürzlich veröffentlichten, retrospektiven Kohortenstudie mit Zentren aus den USA, Japan, Süd-Korea und Taiwan konnte der durch eine DAAD-Therapie beschriebene Überlebensvorteil bestätigt werden [70]. Die meisten in dieser Arbeit erfassten Patienten wurden kurativ behandelt (n=453). Für diese Patienten mit SVR nach DAAD-Therapie war ein 5-Jahresüberleben wesentlich wahrscheinlicher als für Patienten ohne DAAD-Therapie (92% vs. 71%). Bei Patienten, die eine palliative HCC-Behandlung erhielten (n=189), war der Effekt einer DAAD-Therapie ebenfalls deutlich (5-Jahresüberleben: 74% vs. 47% ohne DAAD-Therapie). Der Effekt war im Gesamtkollektiv unabhängig vom Grad der Leberfunktionsstörung (keine Zirrhose, Child-Pugh A oder Child-Pugh B Zirrhose) nachweisbar.

### 3.1.3 Vorsorgeuntersuchung

| 3.14                          | Evidenzbasierte Empfehlung  | geprüft 2023 |
|-------------------------------|---|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>A</b>   | Patienten mit Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh A und B soll die Teilnahme an einer HCC-Früherkennung angeboten werden. |              |
| Level of Evidence<br><b>2</b> | [71]  |              |
|                               | Starker Konsens   |              |

| 3.15      | Konsensbasierte Empfehlung   | geprüft 2023 |
|-----------|--|--------------|
| <b>EK</b> | Patienten mit Leberzirrhose, die zur Lebertransplantation gelistet sind, soll die Teilnahme an einer HCC-Früherkennung angeboten werden. |              |
|           | Starker Konsens  |              |

Der Nutzen und die Praktikabilität einer HCC-Früherkennung ist von verschiedenen Faktoren abhängig, wie z.B. dem HCC-Risiko und der Akzeptanz der Zielpopulation, der Verfügbarkeit und Kosten geeigneter Testverfahren und der Verfügbarkeit und Effektivität einer Behandlung [72]. Das Ziel der HCC-Früherkennung ist es, die Erkrankung in einem frühen Stadium zu diagnostizieren und so die Mortalität durch effektive Behandlungsmethoden zu senken. Dies gilt auch für Patienten auf der Warteliste für eine Lebertransplantation. Da Patienten mit einem Leberversagen bei Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh > B 8 Punkte, die nicht für eine Lebertransplantation

geeignet sind, nicht therapiefähig sind, ist eine Früherkennung in dieser Situation nicht sinnvoll [73].

Für alle anderen Patienten mit Leberzirrhose oder deutlich erhöhtem Risiko ist eine Früherkennung sinnvoll [2], [17], [31].

Aufgrund einer erhöhten HCC-Inzidenz bei kaukasischen Patienten mit chronischer HBV-Infektion und PAGE-B-Score  $\geq 10$  ist für diese Patienten auch ohne Leberzirrhose eine Früherkennung wichtig (siehe Empfehlung 3.3.). Eine Früherkennung bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Leberfibrose anderer Ursachen (siehe Empfehlung 3.2.) erscheint ebenfalls sinnvoll, prospektive Daten zum Nutzen einer Früherkennung fehlen jedoch noch. Neben dem PAGE-B-Score gibt es viele weitere Scores, u.a. modified PAGE-B, modified REACH-B, CAMD, aMAP, HCC-RESCUE, AASL-HCC, Toronto HCC Risk Index, PLAN-B, APA-B, CAGE-B, and SAGE-B.

Ein einfache Risikoeinschätzung ist mit dem aMAP (age, male, albumin, bilirubin, platelets)-Risiko Score möglich. Patienten mit einem niedrigen, mittleren oder hohen aMAP-Score wiesen ein kumulatives 3 bzw. 5 Jahres-HCC-Risiko von 0 bzw. 0,8%, 1,5 bzw. 4,8% und 8,1 bzw. 19,9% auf [74]. Diese Ergebnisse wurden in einer britischen als auch einer japanischen Kohorte bestätigt [75].

| 3.16                          | Evidenzbasierte Empfehlung   | geprüft 2023 |
|-------------------------------|--|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>A</b>   | Im Rahmen der HCC-Früherkennung soll alle 6 Monate eine Ultraschalluntersuchung der Leber durchgeführt werden. |              |
| Level of Evidence<br><b>2</b> | [71], [76], [77]   |              |
|                               | Starker Konsens  |              |

| 3.17                          | Evidenzbasierte Empfehlung                                       | geprüft 2023 |
|-------------------------------|--|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>0</b>   | Die Früherkennung kann durch eine AFP-Bestimmung ergänzt werden. |              |
| Level of Evidence<br><b>1</b> | [78]   |              |
|                               | Starker Konsens  |              |

| 3.18                          | Evidenzbasierte Empfehlung   | geprüft 2023 |
|-------------------------------|--|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>B</b>   | Bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung sollte das Fibrosestadium wiederholt erhoben werden, um das HCC-Risiko besser einzuschätzen. |              |
| Level of Evidence<br><b>3</b> | [30], [79]   |              |
|                               | Starker Konsens  |              |

Eine HCC-Früherkennung kann zu einer früheren Tumordiagnose und somit zu einer Verbesserung der Überlebenszeit bei Patienten mit Leberzirrhose beitragen. Für Patienten mit chronischer Hepatitis B liegt eine randomisierte Studie vor, die eine Senkung der Mortalität für Patienten mit HCC-Früherkennung um 37% im Vergleich zu keiner Früherkennung zeigte [71]. Für Patienten mit anderen Grunderkrankungen liegen keine randomisierten Studien, jedoch eine Vielzahl an Kohortenstudien vor, die einen ähnlichen Nutzen für das Gesamtüberleben aufzeigten [80]. Aufgrund dieser Datenlage wird in allen Leitlinien eine sonographische HCC-Früherkennung in 6-monatlichem Intervall empfohlen.

Die Sonographie ist eine Technik zur Früherkennung. Im Rahmen der HCC-Früherkennung ist die Durchführung einer qualitätsgesicherten Ultraschalluntersuchung wünschenswert. Ein verdächtiger Befund erfordert eine weitere Abklärung mittels MRT/CT.

Die Früherkennung des HCC mit alleiniger Sonographie ist unbefriedigend. Obwohl in den EASL- und AASLD-Leitlinien keine AFP-Bestimmung empfohlen wird, zeigte eine Metaanalyse, dass die Sensitivität der Früherkennung durch eine zusätzliche AFP-Bestimmung erhöht wird [78].

Weitere Tumormarker (AFP-L3, DCP, PIVKA-II) befinden sich in der klinischen Entwicklung [81], [82]. Insbesondere für PIVKA-II belegen eine Reihe retrospektiver Validierungsstudien das Potenzial zur Früherkennung von Hepatozellulären Karzinomen bei Risikopatienten mit HBV Infektion oder Zirrhose sowie als Marker von Tumorrezidiven nach Therapie [83], [84], [85], [86]. Der GALAD (gender, age, AFP-L3, AFP und DCP)-Score wurde jüngst in einer Vielzahl retrospektiver auch auch prospektiver Fall-Kontroll-Studien zur HCC-Detektion untersucht und war der alleinigen AFP-Bestimmung immer deutlich überlegen. In einer deutschen, multizentrischen Fall-Kontroll-Studie bei Patienten mit einem HCC im Frühstadium auf dem Boden einer NASH zeigte sich eine Sensitivität des GALAD-Scores von 68% und eine Spezifität von 98%. Es bestand hierbei kein Unterschied bzgl. der HCC-Detektion bei Patienten mit und ohne Zirrhose [87].

Eine US-amerikanische monozentrische Fall-Kontroll-Studie zeigte sogar eine Sensitivität des GALAD-Scores von 91% und eine Spezifität von 85%. In dieser Studie wurde durch zusätzliche Sonographie (GALADUS) die Sensitivität auf 95% und die Spezifität auf 91% gesteigert [88]. In einer deutschen multizentrischen Fall-Kontroll-Studie mit Patienten mit HCC auf dem Boden einer chronischen HBV oder HCV zeigte sich eine Sensitivität von 77 bzw. 89% bei einer Spezifität von 95% [89]. Die derzeit größte

Studie zum Einsatz des GALAD-Scores im Rahmen der HCC-Detektion bzw. Früherkennung wurde in China durchgeführt. An 5 Zentren erfolgte die Durchführung einer Fall-Kontroll-Studie (n= 602) bei Patienten mit gesichertem HCC (hiervon 34% im BCLC Stadium 0-A). Bei Patienten im frühen HCC-Stadium (BCLC 0-A) zeigte sich eine Sensitivität des GALAD-Scores von 85% bei einer Spezifität von 73% [90]. Mittlerweile liegen jedoch auch die Ergebnisse zweier prospektiver Fall-Kontroll-Studien vor. Im Rahmen der Veteran Affairs-Studie wurde eine Kohorte von 534 Patienten prospektiv untersucht. Innerhalb von 24 Monaten wurde bei 50 Patienten ein HCC (hiervon ein Stadium BCLC 0-A bei 68%) diagnostiziert. In dieser Studie lag die Sensitivität des GALAD-Scores bei 64-71% (HCC Detektion unabhängig vom Stadium) bzw. bei 54-63% (Frühstadium). Problematisch war die Rate an falsch-positiven Befunden. Diese lag bei bis zu 23%. Nach Justierung des Scores auf eine Falsch-Detektionsrate von 10% sank die Sensitivität auf 42-47% und unterschied sich nicht wesentlich von den Ergebnissen des HES (HCC early detection screening)-Scores oder der alleinigen AFP-L3-Bestimmung [91]. Die jüngste Arbeit zum GALAD-Score wurde von Singal et al. publiziert. Hierbei handelt es sich um eine prospektive Kohortenstudie mit 397 Patienten mit Leberzirrhose von denen im Verlauf 42 ein HCC entwickelten. In dieser Arbeit wurde die Spezifität des GALAD-Scores auf 90% eingestellt. Hierbei ergab sich für eine einmalige GALAD-Score Bestimmung eine Sensitivität von 55% und im Falle wiederholter Bestimmungen von 67% [92]. Das Hauptproblem des GALAD-Scores ist derzeit die fehlende Durchführbarkeit auf einer automatisierten Laborstraße. Kürzlich veröffentlichte Daten zum Einsatz eines automatisierten PIVKA-II Assays zeigten eine Sensitivität von 87% bei einer Spezifität von 84% [93]. Ein vereinfachter Algorithmus basierend auf Geschlecht, Alter, AFP und PIVKA-II (GAAD-Score), der auf einer automatisierten Laborstraße bestimmt werden kann, wird derzeit etabliert.

Der Multi-Target HCC Bluttest (mt-HBT) ist ein weiterer Biomarker-Test, der für die HCC-Früherkennung validiert wird. Der Algorithmus basiert auf der Analyse der methylierten Biomarker HOXA1, TSPYL5 und B3GALT6 sowie dem AFP-Wert und dem Geschlecht. Der mt-HBT Test zeigte in einer retrospektiven Fall-Kohorten-Studie verglichen mit dem GALAD-Score eine höhere Sensitivität (71% vs. 41%) bei gleicher Spezifität von 90% [94].

Da die Diagnose einer NASH eine präkanzeröse Hepatopathie darstellt mit Entwicklung von Hepatozellulären Karzinomen (HCC) und seltener auch intrahepatischen Cholangiokarzinomen sollte eine entsprechende Surveillance erfolgen [95], [96]. Die HCC-Inzidenz wird bei NASH Patienten ohne Leberzirrhose mit 0,02% pro Jahr angegeben und steigt bei Vorliegen einer Leberzirrhose auf 1,5% pro Jahr an [95].

Mithilfe nichtinvasiver Marker bzw. Untersuchungen zur Beurteilung der Lebersteifigkeit kann eine fortgeschrittene Leberfibrose schon heute nichtinvasiv festgestellt werden [97]. Elastographie-basierte Verfahren können das Ausmaß fibrotischer Veränderungen des Leberparenchyms durch Messung der Lebersteifigkeit bzw. Elastizität quantitativ erfassen [22]. Bei Patienten mit nichtalkoholischer Fettlebererkrankung (NAFLD) kann im Laufe der Zeit eine Progression mit Entwicklung einer Leberzirrhose eintreten [98].

Der NAFLD-Fibrose Score erlaubt eine nichtinvasive Abgrenzung von Patienten mit ausgeprägter Fibrose von Patienten ohne ausgeprägte Fibrose [25]. Hierdurch lassen sich eine Vielzahl von Leberbiopsien zur Feststellung bzw. eines Ausschlusses einer Leberfibrose vermeiden. Der Score basiert auf demographischen Patientendaten (Alter, Größe, Gewicht, Vorhandensein einer Kohlenhydratstoffwechselstörung/eines Diabetes) und vier allgemein verfügbaren, kostengünstigen Laborparametern (GOT/AST,

GPT/ALT, Thrombozytenzahl, Serum-Albumin). Alternativ kann auch der Fibrose-4 (FIB-4) Score verwendet werden, der bei vergleichbarer Aussagekraft neben dem Alter nur Thrombozyten, GOT und GPT enthält [99]. Zur Erfassung von Fibrosegraden, nekroinflammatorischer Aktivität und ballonierender Zellschädigung ist die Leberbiopsie allerdings den nichtinvasiven Scoring-Systemen überlegen [100].

## 3.2 Histopathologische und molekulare Diagnostik

| 3.19      | Konsensbasierte Empfehlung  | geprüft 2023 |
|-----------|---|--------------|
| <b>EK</b> | Vor einer palliativen Therapie oder in der kurativen Situation bei unklarem Kontrastmittelverhalten in zwei unabhängigen Bildgebungen sollte ein bioptisches Verfahren eingesetzt werden. |              |
|           | Konsens   |              |

Eine Biopsie sollte zusätzlich dann erfolgen, wenn ein Studieneinschluss oder ein individueller Heilversuch zur Diskussion steht. Bei klinischen Studien sollte eine Biopsie vor Studieneinschluss erfolgen. Eine Biopsie sollte in einer palliativen Situation mit therapeutischer Konsequenz erfolgen. In der kurativen Situation kann als Einzelfallentscheidung die histologische Sicherung der Diagnose ggf. auch im Rahmen einer kurativen Resektion erfolgen.

Die Leberbiopsie ist eine wichtige diagnostische Maßnahme zur Diagnosestellung des Hepatozellulären Karzinoms (Abbildung 1: Diagnostikalgorithmus, S. 49); in der nicht-zirrhatischen Leber ist die histologische Sicherung vor definitiven therapeutischen Maßnahmen obligat. Bei klinischen Studien sollte immer eine histologische Sicherung der Diagnose durchgeführt werden. Zudem ermöglicht die Biopsie die Begleitforschung im Rahmen klinischer Studien und kann im Einzelfall auch den Einschluss in entitäts-übergreifende (Biomarker-gesteuerte) klinische Studien ermöglichen. Die Histologiegewinnung mittels 16-18 Gauge Biopsienadel ist der Zytologie/Feinnadelaspiration vorzuziehen, da die diagnostisch verlässliche Typisierung hochdifferenzierter hepatozellulärer Tumoren den erhaltenen Gewebekontext erfordert und da nur so in diagnostisch kritischen Fällen ausreichend Gewebe für zusätzliche immunhistologische, molekularpathologische oder ggf. auch konsiliarische Untersuchungen zur Verfügung steht.

Die Komplikationsrate der Biopsie eines HCC ist gering und umfasst das Risiko einer Blutung und der sog. Stichkanalabsiedlung. Geringe, nicht behandlungsbedürftige Blutungen treten in etwa 3-4% der Fälle auf während transfusionsbedürftige Blutungen selten sind (0,5 %) [101]. Metaanalysen haben gezeigt, dass Stichkanalabsiedlungen ebenfalls selten sind (2,7 %), typischerweise spät auftreten (im Mittel nach 17 Monaten) und in der Regel gut therapierbar sind [102], [103]. Sie haben auch keinen negativen Einfluss auf das Überleben und den Erfolg der therapeutischen Maßnahmen [103], [104].

### 3.2.1 Typisierung des Hepatozellulären Karzinoms

| 3.20      | Konsensbasierte Empfehlung   | geprüft 2023 |
|-----------|--|--------------|
| <b>EK</b> | <p>Die Typisierung des HCCs soll sich nach der aktuellen WHO-Klassifikation richten. Hierbei sollten zum einen Sonderformen (z.B. fibrolamelläres HCC und mischdifferenzierte Tumoren (kombiniertes HCC/iCCA)) und wenn möglich auch das frühe HCC vom progredienten HCC und prämaligen Läsionen unterschieden werden.</p> <p>Es sollte eine sichere Unterscheidung von Sonderformen des intrahepatischen Cholangiokarzinoms, Lebermetastasen und auch benignen Lebertumoren erfolgen.</p> |              |
|           | Konsens  |              |

Die Klassifikation maligner Lebertumoren beruht auf histologischen Kriterien, sodass die Histopathologie die Basis der HCC-Diagnose und ihrer Differenzialdiagnosen darstellt. Die Kriterien der aktuellen Typisierung maligner Lebertumoren sind in der 5. Ausgabe der WHO-Klassifikation der Tumoren des Verdauungstraktes zusammengefasst [105]. Mittlerweile werden verschiedene, teils seltene morpho-molekulare Subtypen des HCC unterschieden, die sich biologisch und klinisch unterschiedlich verhalten. Dies hat Einfluss auf die Prognose und die bildgebenden Eigenschaften. Bei gesichertem HCC beeinflusst die Subtypisierung derzeit noch nicht das konkrete therapeutische Vorgehen.

Therapeutisch relevant ist die Unterscheidung des HCCs von seinen malignen Differenzialdiagnosen. Sobald sich neben der hepatozellulären Differenzierung eine biliäre Differenzierungskomponente zeigt, ist die Diagnose eines kombinierten HCC/(i)CCA zu stellen, für die formal weder die Therapieleitlinien des HCC noch des CCA gelten. Die Typisierung der Lebertumoren erfolgt primär histologisch; falls erforderlich kann die Anwendung linientypischer immunhistologischer Marker helfen (s. unten).

Entscheidend ist die Histologie in der Differenzialdiagnose hochdifferenzierter hepatozellulärer Tumoren. Zu berücksichtigen sind hierbei neben dem hochdifferenzierten HCC seine Vorläuferläsionen, die Dysplastischen Knoten [106], sowie das Hepatozelluläre Adenom und die Fokale Noduläre Hyperplasie. Während sog. frühe HCCs (<2 cm Durchmesser, hochdifferenziert, nicht umkapselt) kein signifikantes Metastasierungsrisiko tragen, können beim sog. progredienten (hochdifferenzierten) HCC intra- und extrahepatische Metastasen auftreten [107]. In der Dignitätsbestimmung können immunhistologische und molekularpathologische Marker helfen (s. dort).

### 3.2.2 Histopathologische Untersuchungen und Beurteilung eines Resektats oder einer Biopsie

| 3.21      | Konsensbasierte Empfehlung  | geprüft 2023 |
|-----------|---|--------------|
| <b>EK</b> | Die Bearbeitung und Befundung eines Resektats oder Explantats 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 nichttumorösen Leber ermitteln. |              |
|           | Starker Konsens   |              |

Die Bearbeitung und Befundung von Resektionen oder Transplantationen bei HCC sollten die Empfehlungen des International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) berücksichtigen [108].

Das histologische Staging wird an Leberteilresektaten und der Explantatleber durchgeführt und richtet sich nach der jeweils aktuellen Auflage der TNM-Klassifikation (derzeit 8. Auflage von 2014) und ihren offiziellen Erläuterungen und hat prognostische Relevanz. Hierbei sind Zahl und Größe der Tumorherde sowie ein evtl. Gefäßeinbruch relevant. Diese Parameter müssen durch sorgfältige makroskopische und histologische Aufarbeitung erfasst und im Befund dargestellt werden. Aus Befunden von explantierten Lebern müssen die transplantationsrelevanten Kriterien ableitbar sein, da sie wichtige Informationen für die Beurteilung des Rezidivrisikos darstellen. Klinische Stagingssysteme, wie BCLC, CLIP oder JIS, können im histologischen Befund nicht allein dargestellt werden.

Für das Tumorigradung sind international verschiedene Gradingssysteme in Gebrauch. Besonders eingesetzt werden als 4-stufige Systeme das sog. Edmondson-Steiner Grading [109], und das AFIP-Grading [110], während neuere Vorschläge ein 3-stufiges Grading präferieren [108]; ein weltweiter Konsens besteht nicht. Unabhängig vom eingesetzten Gradingssystem hat das Grading prognostische Relevanz nach Resektion und Transplantation. Als Synthese der verschiedenen Grading-Systeme und zur Vereinheitlichung schlägt die neue WHO-Klassifikation ein neues 3-gliedriges Grading vor, dessen Einsatz empfohlen wird [105].

| 3.22      | Konsensbasierte Empfehlung   | geprüft 2023 |
|-----------|--|--------------|
| <b>EK</b> | Wenn die Diagnose eines HCCs nicht mithilfe der konventionellen Histologie gestellt werden kann, sollen in Abhängigkeit vom histopathologischen Erscheinungsbild weitere, insbesondere immunhistologische und/oder molekularpathologische Untersuchungen zur Sicherung der Diagnose eingesetzt werden. |              |
|           | Konsens  |              |

Prinzipiell kann die Diagnose eines HCC bei Vorliegen typischer histologischer Merkmale der Malignität (erhebliche Atypie, interstitielle und oder vaskuläre Invasion, grobe trabekuläre Architekturstörung) und der hepatozytären Differenzierung (v.a. Galleproduktion, gut definiertes, kräftig gefärbtes Zytoplasma, rundliche Kerne mit

prominenten Nukleolen, trabekuläres Wachstum) anhand der Histologie diagnostiziert werden [105]. Die färberische Darstellung des Retikulinfasernetzes hilft, die (gestörte) Architektur des Tumors und evtl. die Reduktion des Retikulinfasernetzes darzustellen. Die Diagnose eines HCCs ist jedoch einem erheblichen Teil der Fälle aus verschiedenen Gründen anspruchsvoll, so dass die definitive Diagnosestellung zusätzliche immunhistologische und molekularpathologische Zusatzuntersuchungen erfordert. In der Abgrenzung zu anderen Malignomen oder auch zu mischdifferenzierten Leberkarzinomen (kombiniertes HCC/CCA) kann die immunhistologische Darstellung der hepatozellulären Liniendifferenzierung bzw. der Liniendifferenzierung mutmaßlicher Differentialdiagnosen helfen. Als hepatozytäre Marker sind derzeit HepPar1 und Arginase 1 zu empfehlen, deren Expressionsmuster nicht deckungsgleich sind und deren kombinierte Anwendung zur Erhöhung der Sensitivität hilfreich sein kann (zur Frage biliärer Marker s. dort). Andere linientypische Marker (z.B. AFP, kanalikuläres CD10-Muster) werden wegen geringerer Spezifität bzw. Sensitivität nicht als primäre Marker empfohlen. In Einzelfällen können spezifische molekularpathologische Untersuchungen (z.B. Nachweis der DNAJB1-PRKACA-Translokation beim fibrolamellären HCC oder der Alternativen Telomerenverlängerung beim chromophoben HCC) die präzise histopathologische Typisierung unterstützen bzw. sichern.

In der Dignitätsbestimmung können immunhistologische und molekularpathologische Marker helfen (s. dort), insbesondere wenn eindeutige histologische Malignitätskriterien (interstitielle oder vaskuläre Invasion, eindeutige trabekuläre Architekturstörung) nicht erfasst sind. Das immunhistologische Markerpanel aus Glypican 3, HSP70 und Glutaminsynthetase hat bei etwa 70% Sensitivität fast 100% Spezifität im Malignitätsnachweis [111], [112]. Weitere immunhistologische Marker können in fraglichen Fällen ggf. unterstützen. Mutationen im hTERT Promotor treten häufig und früh im Transformationsprozess auf und ihre Bestimmung kann die Malignitätsaussage unterstützen.

### 3.2.3 Molekulare Diagnostik

| 3.23      | Konsensbasierte Empfehlung  | geprüft 2023 |
|-----------|---|--------------|
| <b>EK</b> | Molekularpathologische Untersuchungen können zur Unterstützung der Tumortypisierung und Dignitätsbestimmung von hepatozellulären Tumoren eingesetzt werden. Prädiktive molekulare Analysen sind in der regulären Diagnostik noch nicht erforderlich, können aber zur erweiterten Therapieplanung eingesetzt werden. |              |
|           | Konsens   |              |

Die mit der HCC-Entwicklung verbundenen molekularen Veränderungen sind in vielfachen Untersuchungen charakterisiert. Hierunter sind genetische, epigenetische und auch transkriptionelle und posttranslationale Veränderungen. Anhaltspunkte für eine signifikante Beteiligung von Keimbahnveränderungen an der HCC-Entstehung oder eine wesentliche Beteiligung des HCC an angeborenen Tumorsyndromen fehlen.

Unter diesen molekularen Veränderungen im HCC finden sich neben bislang therapeutischen Konzepten nicht zugängigen Veränderungen auch solche, die prinzipiell einer gezielten molekular gesteuerten Therapie zugänglich wären (z.B. MET-Aktivierung, KRAS-Mutation, Aktivierung der FGF19-FGFR4-KLB-Achse, PD-(L)1-Aktivierung,

Mikrosatelliten-Instabilität (selten), hohe Tumormutationslast. Ihre Einbindung in klinische Studien ist jedoch entweder Gegenstand laufender Studien bzw. entsprechende Studien haben nicht zu entsprechenden Therapiezulassungen in Europa/Deutschland geführt. Bezüglich der derzeit in Deutschland bestehenden entitätsübergreifenden Zulassung für NTRK-Inhibitoren ist festzuhalten, dass bisher kein Vorkommen der für die Therapie erforderlichen NTRK-Translokationen beim HCC gezeigt werden konnte, so dass keine fassbare Testindikation besteht. Anders als bei anderen Tumorarten besteht damit derzeit noch keine definitive Indikation im Rahmen der regelhaften diagnostischen Versorgung therapiesteuernde molekulare Marker beim HCC zu testen.

Dennoch kann die molekularpathologische Testung therapiesteuernder Marker beim HCC unter bestimmten Bedingungen sinnvoll sein. Dies ist insbesondere in zentrumsbasierten Ansätzen zu erwägen. Hier spielt die Einschleusung in durch molekulare Marker gesteuerte HCC-Studien oder auch entitätsübergreifende Studien eine wichtige Rolle. Wichtig ist dieses Vorgehen auch bei Erschöpfung leitliniengerechter Therapieoptionen, wobei hier im Rahmen von spezifischen Strukturen (insbesondere molekulare Tumorboards) ein individueller Heilversuch eine Therapieoption darstellen kann.

## 3.3 Bildgebende Diagnostik

### 3.3.1 Anhand welcher Verfahren und Befunde kann ein HCC mittels Bildgebung diagnostiziert werden?

Die Diagnose eines HCCs basiert auf kontrastverstärkten bildgebenden Untersuchungen und/oder histologischen Analysen. Der Diagnosealgorithmus eines Patienten mit einem HCC-verdächtigen Knoten ist im Diagnostikalgorithmus (S. 49) dargestellt.

Das HCC soll primär anhand seiner typischen Kontrastmitteldynamik mit arterieller Hypervaskularisation und Auswaschen in der portalvenösen und venösen Phase im kontrastverstärkten MRT bei Raumforderungen mit einem Durchmesser von > 1 cm diagnostiziert werden [113].

Mehrere Studien haben die diagnostische Genauigkeit der mehrphasigen Computertomographie mit magnetresonanztomographischen Untersuchungen mittels hepatobiliärem Kontrastmittel verglichen [114], [115], [116], [117], [118], [119], [120], [121]. Diese Studien konnten eine höhere Sensitivität bei vergleichbarer Spezifität für das MRT im Vergleich zum CT zeigen. Insbesondere bei kleineren Läsionen waren die Ergebnisse signifikant unterschiedlich zugunsten des MRTs.

| 3.24      | Konsensbasierte Empfehlung   | geprüft 2023 |
|-----------|--|--------------|
| <b>EK</b> | Die Sonographie kann zur initialen Einschätzung im Risikokollektiv verwendet werden. |              |
|           | Konsens  |              |

| 3.25                          | Evidenzbasierte Empfehlung   | modifiziert 2023 |
|-------------------------------|--|------------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>A</b>   | Bildgebend soll das HCC in der zirrhotischen Leber anhand seiner typischen Kontrastmitteldynamik mit arterieller Hypervaskularisation und Auswaschen in der portalvenösen und venösen Phase im kontrastverstärkten MRT oder der Kontrastmittelsonographie (CEUS) diagnostiziert werden.<br><br>Zur lokalen Ausbreitungsdiagnostik soll eine dynamische MRT erfolgen. |                  |
| Level of Evidence<br><b>1</b> | [122], [123], [124], [116], [125], [126]<br><br>1: Neue Literatur: Chen 2022 (LoE 2) Fraquelli 2022 (LoE 1) Kim 2022 (LoE 1) Schellhaas 2021 (LoE 2) Schellhaas 2021 (LoE 2) Strobel 2021 (LoE 2) Van der Pol 2022 (LoE 1) Zhou 2022 (LoE 1)   |                  |
|                               | Starker Konsens  |                  |

Di Martino et al. [126], verglichen in einer prospektiven Studie die mehrphasigen CT mit der MRT unter Verwendung von dynamischen Sequenzen und dynamischen Sequenzen plus hepatobiliärer Phase. Hier weist die Kombination der dynamischen plus hepatobiliären Phasen in der MRT eine signifikant höhere Sensitivität und einen besseren negativen Vorhersagewert als die mehrphasige CT und die dynamische Phasen-MRT allein auf. Somit sollte bei ausgeprägter Zirrhose und bei unklaren Befunden eine MRT mit hepatobiliärem Kontrastmittel zur Analyse der Spätphase ergänzt werden.

Die Daten aus den neueren prospektiven Studien zeigen eine hohe diagnostische Genauigkeit der Kontrastmittelsonographie. Bei 395 HCC-Risikopatienten erzielte die Kontrastmittelsonographie verglichen zum Goldstandard Histologie eine Sensitivität von 94% bei einer Spezifität von 65% (79% bei Anwendung standardisierter CEUS-Algorithmen) und einem positiv-prädiktiven Wert von 93% [124], [123], [122]. Das Schlüsselkriterium für die nicht-invasive HCC-Diagnostik in der Kontrastmittelsonographie stellt dabei das arterielle Hyperenhancement mit oder ohne nachfolgendes Kontrastmittel-Washout dar. Dies ermöglicht eine Unterscheidung zu intrahepatischen cholangiozellulären Karzinomen (iCCA) und Metastasen, bei denen sich so gut wie nie ein arterielles Hyperenhancement ohne Kontrastmittel-Washout zeigte [124]; zudem zeichnete sich das Auswaschen beim iCCA durch früheren Beginn und stärkere Intensität verglichen mit dem HCC aus.

Ein Vorteil der MRT ist, dass stets die gesamte Leber abgebildet ist, so dass weitere Herde detektiert werden können. Somit wird diese in der Empfehlung weiterhin als beste Bildgebung zur lokalen Ausbreitungsdiagnostik empfohlen.

| 3.26      | Konsensbasierte Empfehlung   | geprüft 2023 |
|-----------|--|--------------|
| <b>EK</b> | Ein triphasisches CT und/oder CEUS sollte bei unklarem MRT-Befund oder Kontraindikationen für das MRT zur weiteren Diagnostik herangezogen werden. |              |
|           | Konsens  |              |

Das HCC ist kein hoch avider Tumor für FDG-PET, da die FDG-Speicherung in weniger als 40% der Fälle beobachtet wird [127], und die meisten gut differenzierten HCCs 18F-FDG-PET negativ sind. Andere Tracer wie z.B. 11C-Cholin steigern die Gesamterfassungsraten des PET/CTs. Die Sensitivität dieser Tracer können jedoch nicht mit der kontrastverstärkten MRT und CT verglichen werden [128]. Das PET/CT sollte aufgrund einer hohen Anzahl von falsch negativen Befunden somit nicht zur primären Diagnostik herangezogen werden. Dennoch kann in Einzelfällen die Untersuchung mittels 18F-FDG-PET indiziert sein, da das Speicherverhalten einen potenziell prognostischen Wert zu besitzen und mit schlechter Prognose, erhöhtem Serum-Alpha-Fetoprotein und vaskulärer Invasion assoziiert zu sein scheint. Dieses könnte z.B. die Auswahl geeigneter Patienten für eine chirurgische Resektion oder zur Lebertransplantation erleichtern [129], [130]

### 3.3.2 Bildgebende Verfahren zum Staging des HCC

Sobald die Diagnose gestellt ist, ist die prognostische Beurteilung ein entscheidender Schritt in der Behandlung des Hepatozellulären Karzinoms (HCC).

| 3.27      | Konsensbasierte Empfehlung   | geprüft 2023 |
|-----------|--|--------------|
| <b>EK</b> | <p>Das Staging eines HCCs soll ein kontrastverstärktes CT des Thorax und des Abdomens beinhalten.</p> <p>Falls das kontrastverstärkte MRT das gesamte Abdomen diagnostisch abdeckt, soll lediglich ein nativer CT-Thorax ergänzt werden.</p> |              |
|           | Konsens  |              |

### 3.3.3 Diagnostikalgorithmus

Maligntätsverdächtige Leberrundherde sollen in einer therapierelevanten Konstellation unmittelbar abgeklärt werden, siehe auch Diagnosealgorithmus eines Patienten mit einer HCC-verdächtigen Raumforderung (Abbildung 1: Diagnostikalgorithmus).

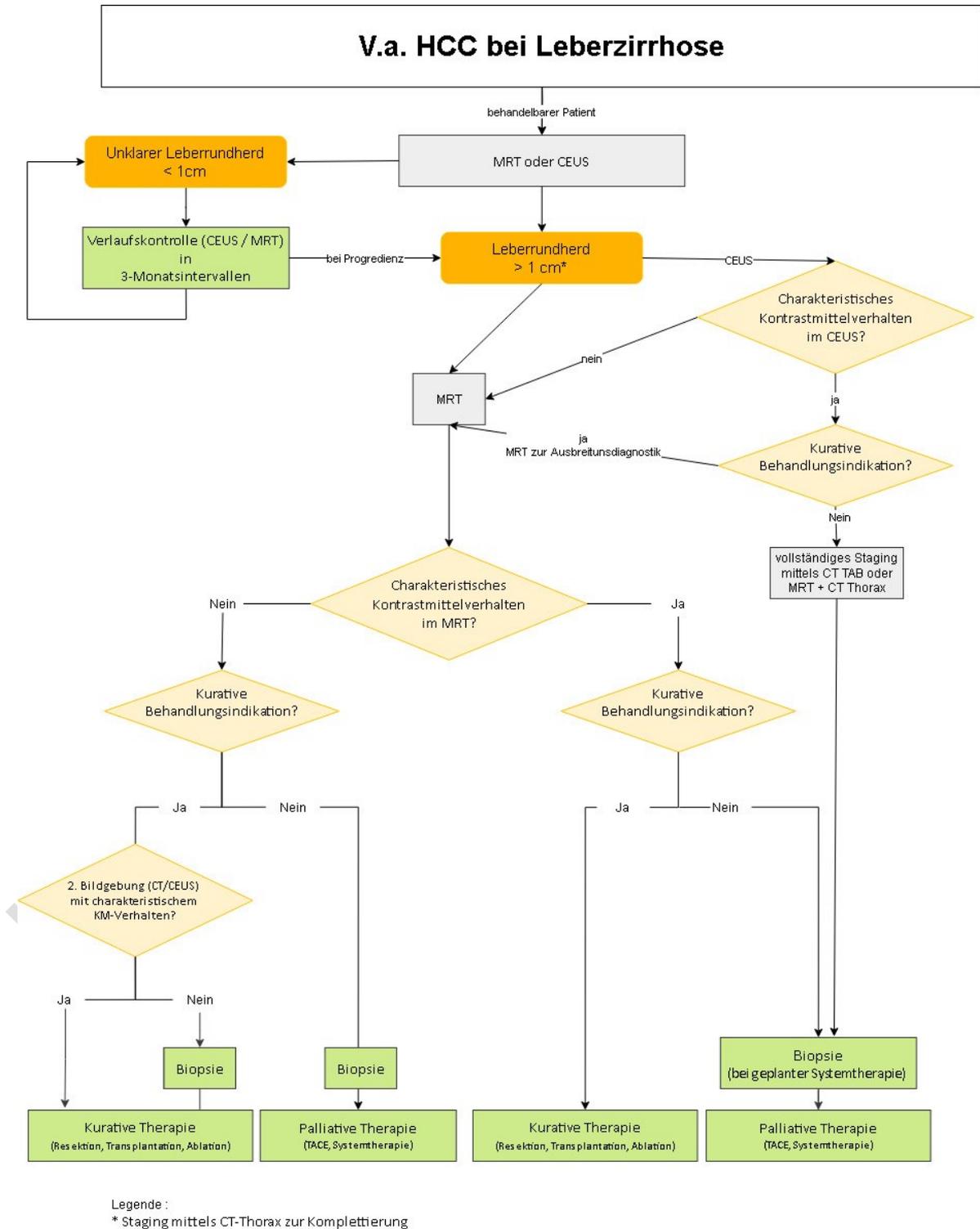


Abbildung 1: Diagnostikalgorithmus HCC

| 3.28                          | Evidenzbasierte Empfehlung   | geprüft 2023 |
|-------------------------------|--|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>B</b>   | Unklare Leberherde < 1 cm sollten in 3 Monatsintervallen mittels des bestgeeigneten kontrastmittelverstärkten Schnittbildverfahrens kontrolliert werden. |              |
| Level of Evidence<br><b>4</b> | <a href="#">[131]</a>  |              |
|                               | Starker Konsens  |              |

Aktuellen Studien zufolge ist die Kontrastmittelsonographie (CEUS) hinsichtlich Sensitivität und Spezifität in der Diagnostik des HCC zur Kontrolle bei Risikopatienten geeignet [\[132\]](#). Vorteile des CEUS sind dabei die rasche Verfügbarkeit und das Fehlen von Kontraindikationen (keine Nephrotoxizität, keine Einschränkung bei Schilddrüsenfunktionsstörung, weniger KM-allergische Reaktionen). Dem Problem der Untersucherabhängigkeit und Subjektivität in der Befundung bei der Bildgebung wird durch die Entwicklung standardisierter Diagnosealgorithmen für die Kontrastmittelsonographie Rechnung getragen (CEUS LI-RADS®, ESCULAP) [\[133\]](#). Ersten Studien zufolge zeigen diese Diagnosealgorithmen eine gute diagnostische Genauigkeit und Untersucherübereinstimmung [\[134\]](#).

| 3.29                          | Evidenzbasierte Empfehlung  | geprüft 2023 |
|-------------------------------|---|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>B</b>   | Bei Leberherden $\geq 1$ cm und untypischem Kontrastmittelverhalten sollte bei kurativer Behandlungsindikation eine zweite kontrastmittelverstärkte Bildgebung mittels CT und/oder CEUS erfolgen. |              |
| Level of Evidence<br><b>4</b> | <a href="#">[131]</a>   |              |
|                               | Konsens   |              |

| 3.30      | Konsensbasierte Empfehlung   | geprüft 2023 |
|-----------|--|--------------|
| <b>EK</b> | Bei Leberherden $\geq 1$ cm und untypischem Kontrastmittelverhalten, bei denen kein kurativer Ansatz besteht, soll bei Indikation für eine tumorgerichtete Therapie eine Biopsie erfolgen. |              |
|           | Starker Konsens  |              |

### 3.3.4 Staging Systeme (Clip, TNM, Okuda, BCLC etc.)

Sobald die Diagnose gestellt ist, ist die prognostische Beurteilung ein entscheidender Schritt in der Behandlung des Hepatozellulären Karzinoms. Die genaue Klassifikation soll eine Prognose und die Auswahl der am besten geeigneten Behandlungen für die Patienten ermöglichen.

Das Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Staging System wurde wiederholt validiert und wird für prognostische Vorhersagen und die Zuordnungen von geeigneten Behandlungen empfohlen [135]. Neben prognostischen Variablen im Zusammenhang mit Tumorstatus, Leberfunktion und Gesundheitsleistungsstatus beinhalten sie multiple in Kohorten- und randomisierten Studien eruierten Variablen.

| 3.31                          | Evidenzbasierte Empfehlung  | geprüft 2023 |
|-------------------------------|---|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>A</b>   | Für die klinische Entscheidungsfindung bei HCC sollen die Tumorlast, die Leberfunktion und der Leistungsstatus berücksichtigt werden. |              |
| Level of Evidence<br><b>2</b> | [136], [137], [138], [139], [140], [141], [142], [143], [144], [2]  |              |
|                               | Konsens   |              |

Das Hong-Kong-Staging System beinhaltet weitere Biomarker (Alpha-Fetoprotein (AFP), des-Gamma-Carboxyprothrombin (DCP) etc.) ist jedoch fast ausschließlich HBV bezogen und zudem existiert keine externe Validierung in westlichen Ländern, die seine Leistungsfähigkeit in anderen Populationen und allen Stadien der Erkrankung erfasst [145].

| 3.32      | Konsensbasierte Empfehlung  | geprüft 2023 |
|-----------|---|--------------|
| <b>EK</b> | Zur Stratifizierung vor Operationen/Transplantationen soll ergänzend die TNM-Klassifikation verwendet werden. |              |
|           | Starker Konsens   |              |

| 3.33      | Konsensbasierte Empfehlung   | geprüft 2023 |
|-----------|--|--------------|
| <b>EK</b> | Bezüglich der bildmorphologischen Tumoraspekte sollen bildgebende Analyseverfahren verwendet werden, die die Vaskularität berücksichtigen. |              |
|           | Starker Konsens  |              |

Für die Abschätzung der Tumorreduktion des Hepatozellulärem Karzinoms mittels CT wurden die mRECIST-Kriterien eingeführt. Über die, für den Therapieausgang wichtige Genauigkeit dieser Methode, liegen jedoch weiterhin nur wenige Daten vor.

Das Liver Imaging /Reporting and Data System (LI-RADS) standardisiert die Interpretation und Berichterstattung von bildgebenden Untersuchungen für Patienten mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines Hepatozellulären Karzinoms. Für fokale Leberbeobachtungen weist es Kategorien (LR-1 bis 5, LR-M, LR-TIV) zu, die die relative Wahrscheinlichkeit der Benignität oder Malignität der jeweiligen Beobachtung widerspiegeln. Die zugeordneten Kategorien basieren auf Haupt- und Nebenbildmerkmalen, die vom American College of Radiology (ACR) entwickelt und in vielen Studien validiert wurden. Diese LI-RADS Übersicht fasst die relevanten CT- und MRT-Merkmale zusammen und stellt für Radiologen, die mit LI-RADS nicht vertraut sind, einen bildgestützten Ansatz für die Anwendung des Systems vor. Die weit verbreitete Anwendung von LI-RADS für die Berichterstattung würde dazu beitragen, die Variabilität zwischen den Radiologen zu verringern und die Kommunikation zwischen Radiologen, Hepatologen, Leberchirurgen und Onkologen zu verbessern, was zu einem verbesserten Patientenmanagement führen würde. Bis zum heutigen Zeitpunkt hat sich dieses System in Deutschland leider nicht flächendeckend durchgesetzt.

### 3.4 Operative und interventionelle Therapieverfahren

| 3.34      | Konsensbasierte Empfehlung  | geprüft 2023 |
|-----------|---|--------------|
| <b>EK</b> | Patienten mit einem Hepatozellulären Karzinom sollen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden. |              |
|           | Starker Konsens   |              |

Für das HCC ist eine Vielzahl unterschiedlicher Therapiemöglichkeiten verfügbar. Zur umfassenden Beurteilung der optimalen Therapiestrategie sind unterschiedliche Fachdisziplinen notwendig. Für einen Patient mit HCC soll daher eine interdisziplinäre Vorstellung in einer Tumorkonferenz unter der Berücksichtigung operativer, lokal-ablativer und systemtherapeutischer Möglichkeiten erfolgen. Die Beurteilung der Möglichkeit einer Ablation oder der Resektabilität soll mit einem in der interventionellen Onkologie erfahrenen Radiologen und einem in der hepatobiliären Chirurgie erfahrenen Chirurgen erfolgen. Aufgrund der Komplexität der Erkrankung soll die Tumorkonferenz zusätzlich mit Hepato-/Onkologen, Pathologen und Radioonkologen besetzt sein.

### 3.4.1 Operative Therapieverfahren

#### 3.4.1.1 Lebertransplantation

|           |   |              |
|-----------|---|--------------|
| 3.35      | <b>Konsensbasierte Empfehlung</b>   | geprüft 2023 |
| <b>EK</b> | Patienten mit einem kurativ behandelbaren Hepatozellulären Karzinom sollten in einem Lebertransplantationszentrum vorgestellt werden. |              |
|           | Konsens   |              |

|           |   |              |
|-----------|---|--------------|
| 3.36      | <b>Konsensbasierte Empfehlung</b>   | geprüft 2023 |
| <b>EK</b> | Geeignete Patienten mit Leberzirrhose und einem irresektablen HCC innerhalb der Mailand-Kriterien (BCLC A) sollen für eine Lebertransplantation evaluiert werden. |              |
|           | Starker Konsens   |              |

|           |  |              |
|-----------|--|--------------|
| 3.37      | <b>Konsensbasierte Empfehlung</b>  | geprüft 2023 |
| <b>EK</b> | Auch bei formal resektablen oder grenzwertig resektablen HCC-Befunden in Zirrhose kann innerhalb der Mailand-Kriterien eine Indikation zur Transplantation bestehen. |              |
|           | Starker Konsens  |              |

Die Lebertransplantation für Patienten mit einem auf die Leber begrenzten Tumor ist langfristig mit den geringsten Rezidivraten und dem besten Gesamtüberleben (> 5 Jahre) verbunden [146], [147]. Durch Fortschritte in der chirurgischen, interventionellen und medikamentösen Therapie können heute bei resektablen Befunden immer bessere Überlebensraten erreicht werden, allerdings finden sich bei allen anderen Therapieformen auch in frühen Tumorstadien (Tabelle 7: Übersicht der gängigsten Selektionskriterien zur Lebertransplantation, S. 55) innerhalb von 5 Jahren in bis zu 80% der Fälle Rezidive oder Zweittumoren [148], [149]. Die Lebertransplantation ist die einzige Therapieform, bei der sowohl das HCC als auch die zugrunde liegende Leberzirrhose therapiert werden. Im Stadium BCLC A kommt es nach Lebertransplantation zu nur niedrigen Rezidivraten von etwa 10-12%. Daher resultieren im Langzeitverlauf bei adäquater Patientenselektion auch die besten Überlebensraten. Die Transplantation ist somit die effektivste der verfügbaren Therapieoptionen. Daher sollen Patienten mit einem auf die Leber begrenzten HCC, die für eine Lebertransplantation geeignet sind oder nach entsprechenden vorbereitenden Maßnahmen (z.B. Alkoholkarrenz) geeignet sein könnten, in einem Lebertransplantationszentrum vorgestellt werden.

Prinzipiell besteht für die meisten Patienten mit einem auf die Leber begrenzten HCC eine mehr oder weniger hohe Chance auf eine kurative Behandlung durch eine

Lebertransplantation [150]. Entscheidend für die Auswahl geeigneter Patienten ist der zu erwartende Vorteil für die Transplantation im Vergleich zu alternativen Behandlungsstrategien. Daneben spielt natürlich auch die beschränkte Verfügbarkeit von Spenderorganen eine wichtige Rolle.

Aus Mangel an etablierten tumorbiologischen Kriterien (mit Ausnahme des Differenzierungsgrades und des AFP-Werts, s.u.), orientieren sich die verfügbaren Analysen vor allem an morphometrischen Kriterien, d.h. an der Anzahl und Größe der Tumorknoten. Bei rein hepatischem Befall korreliert das Rückfallrisiko nach Lebertransplantation mit der Anzahl und (maximalen bzw. kumulativen) Größe der vorhandenen Tumorknoten [151].

Als etabliertes Standardkriterium für die Indikation zur Lebertransplantation werden in den meisten Ländern, wie auch in Deutschland, die sogenannten Mailand-Kriterien angewendet [152]. Patienten mit einem irresektablem HCC innerhalb der Mailand-Kriterien weisen nach Lebertransplantation eine 5-Jahres-Überlebensrate von 65 - 80% und eine HCC-Rezidivrate von etwa 10-12% auf [153]. Daher stellen die Mailand-Kriterien auch in Deutschland die akzeptierte Basis für eine Priorisierung zur Lebertransplantation dar. Bei anhaltender Erfüllung dieser Kriterien wird der entsprechende matchMELD alle 3 Monate hochgestuft. Dies erfolgt aktuell gemäß den Richtlinien der Bundesärztekammer nur, sofern ein solitäres HCC >20 mm und ≤50mm vorliegt, bzw. bis zu 3 Herde > 10 mm und ≤30mm [154]. Herde, die weniger als 10 mm Durchmesser, werden für die Klassifizierung dagegen nicht berücksichtigt. Andere Selektionskriterien als die Mailand-Kriterien haben derzeit in Deutschland keinen Einfluss auf die Priorisierung der Patienten. Während der Zeit auf der Warteliste muss regelmäßig kontrolliert werden, ob Patienten die Mailand-Kriterien noch erfüllen, oder ob es zu einem Tumorprogress gekommen ist. Daher sollen mindestens alle 3 Monate Verlaufuntersuchungen mittels mehrphasiger, kontrastmittelverstärkter CT oder MRT-Untersuchungen des Abdomens vorgenommen werden. Zusätzlich sollten auch AFP-Verlaufskontrollen (s.u.) und in regelmäßigen Abständen (ca. 6 Monate) ein CT des Thorax zum Ausschluss von Lungenmetastasen veranlasst werden [154].

Auch Patienten, die die Mailand-Kriterien nicht erfüllen, können und dürfen einer Lebertransplantation zugeführt werden, sofern kein extrahepatischer Befall und keine Makroinvasion von Lebergefäßen vorliegen. Diese Patienten erhalten allerdings keine entsprechende Priorisierung und müssen mit Organen aus der „Rescue Allocation“ oder von Lebendspendern versorgt werden. Die Selektionskriterien bei Patienten außerhalb der Mailand-Kriterien werden durch das lokale Transplantationszentrum festgelegt. Anhand der vorliegenden Daten aus der Literatur kann bisher keine klare Obergrenze hinsichtlich Anzahl und Größe der Tumorknoten definiert werden. In Zukunft könnten möglicherweise auch hier molekulare Marker als Entscheidungshilfe dienen [155].

International liegen große retrospektive Analysen bezüglich einer Ausdehnung der Auswahlkriterien zur Lebertransplantation vor. Dabei stellen die UCSF-Kriterien (University of California, San Francisco) [156], und die up-to-7 Kriterien [157], die am häufigsten verwendeten erweiterten Selektionskriterien (Tabelle 7: Übersicht der gängigsten Selektionskriterien zur Lebertransplantation) dar.

**Tabelle 9: Übersicht der gängigsten Selektionskriterien zur Lebertransplantation**

|  | Solitärer Knoten   | Mehrere Tumorknoten  | 5-Jahres-Überlebensrate nach Lebertransplantation |
|--|--|--|---|
|  | keine extrahepatischen Manifestationen (cNOM0)<br>keine makrovaskuläre Gefäßinvasion (cV0) |  |   |
| matchMELD-Standardkriterien<br>(Bundesärztekammer) | ≥ 2cm und ≤ 5cm  | ≥ 1cm und ≤ 3cm  |   |
| Mailand-Kriterien<br><a href="#">[152]</a>         | ≤ 5 cm   | Max 3 Herde ≤ 3cm  | > 70%   |
| Up-to-7 Kriterien<br><a href="#">[157]</a>         | ≤ 7 cm   | Summe aus Durchmesser des größten Tumors (cm) und Anzahl der Tumorknoten ≤ 7 | > 70%   |
| UCSF-Kriterien<br><a href="#">[156]</a>            | ≤ 6,5 cm   | Max. 3 Herde ≤ 4,5 cm und ein maximaler addierter Tumordurchmesser ≤ 8 cm    | > 70%   |

Publizierte Expertenmeinungen und Empfehlungen von Fachgesellschaften stimmen überein, dass eine Transplantation bei Verwendung erweiterter Auswahlkriterien (d.h. außerhalb der Mailand-Kriterien) erst nach Dokumentation eines Ansprechens auf eine neoadjuvante, lokoregionäre Therapie [\[158\]](#), [\[159\]](#), [\[160\]](#), [\[161\]](#), (Details siehe unten) erfolgen sollte, da ansonsten die Rezidivraten nach Transplantation deutlich ansteigen.

Auch bei formal resektablen HCC-Befunden in Zirrhose kann eine Indikation zur Transplantation gestellt werden, wenn davon auszugehen ist, dass das Rezidivrisiko nach Resektion und/oder Lokalablation sehr hoch ist [\[162\]](#). Ob hier zunächst eine lokale Therapie (Resektion/Lokalablation) erfolgen sollte, und nur im Falle eines Tumorrezidives die Indikation zur Transplantation gestellt wird (sogenannte Salvage Transplantation) oder ob im Falle eines hohen Rezidivrisikos schon primär die Indikation zur Transplantation gestellt werden sollte [\[163\]](#), muss im lokalen Tumorboard bzw. der lokalen Transplantationskonferenz im Sinne einer Nutzen/Risiko-Abwägung entschieden werden [\[164\]](#).

In einer retrospektiven Analyse zur Salvage Transplantation konnte nachgewiesen werden, dass dieses Konzept bei solitären Tumoren oft gut funktioniert und dadurch sogar Organe ‚eingespart‘ werden können [\[165\]](#), so dass nicht in allen Fällen direkt eine Transplantation erfolgen muss [\[166\]](#). Weitere Parameter, die in die

Entscheidungsfindung mit einbezogen werden sollten, sind z.B. die Leberfunktion und zusätzliche dysplastische Knoten in der Restleber.

Tabelle 10: Definitionen

| Begriff                      | Definition  |
|------------------------------|---|
| <b>Neoadjuvante Therapie</b> | Behandlung, die vor einer operativen Maßnahme (z.B. Resektion oder Lebertransplantation) erfolgt, mit dem Ziel einer Verkleinerung der Tumormasse.  |
| <b>Bridging</b>              | Lokoregionäre Therapie oder Resektion eines HCC innerhalb der Mailand-Kriterien auf der Warteliste  |
| <b>Downstaging</b>           | Vorbehandlung eines HCC außerhalb der Mailand-Kriterien mit dem Ziel der Tumorverkleinerung bis zu definierten Selektionskriterien (in der Regel: bis die Mailand-Kriterien erreicht sind). |

#### 3.4.1.1.1 Kontraindikationen für eine Lebertransplantation

| 3.38      | Konsensbasierte Empfehlung  | geprüft 2023 |
|-----------|---|--------------|
| <b>EK</b> | Bei extrahepatischen Tumormanifestationen und/oder einer makrovaskulären Invasion der Lebergefäße soll eine Lebertransplantation nicht durchgeführt werden. |              |
|           | Starker Konsens   |              |

Es ist bekannt, dass Patienten mit extrahepatischen Tumormanifestationen z.B. in regionalen Lymphknoten oder im Sinne von Fernmetastasen, nach Lebertransplantation ein unverträglich hohes Rückfallrisiko von annähernd 100% haben [167]. Die Überlebensraten sind mit im Median 9 Monaten und 22% nach 5 Jahren schlecht. Daher besteht bei Vorliegen einer extrahepatischen Tumormanifestation eine Kontraindikation zur Lebertransplantation [168]. Ähnliches gilt für eine makrovaskuläre Tumordinfiltration von Lebergefäßen [169]. Bei makrovaskulärer Invasion ohne Downstaging wurden nach Lebertransplantation Rezidivraten von 75% innerhalb von 5 Jahren berichtet [170], so dass hierdurch ebenfalls eine absolute Kontraindikation für eine Lebertransplantation begründet ist. Insofern müssen diese Konditionen vor einer Listung zur Lebertransplantation durch geeignete Staging-Untersuchungen (CT-Thorax, mehrphasiges MRT der Leber, ggf. Skelettszintigraphie) ausgeschlossen werden.

| 3.39      | Konsensbasierte Empfehlung   | geprüft 2023 |
|-----------|--|--------------|
| <b>EK</b> | Bei einem AFP-Wert >1000 ng/ml sollte keine Indikation zur Transplantation ohne neoadjuvante Therapie gestellt werden. |              |
|           | Starker Konsens  |              |

| 3.40      | Konsensbasierte Empfehlung  | geprüft 2023 |
|-----------|---|--------------|
| <b>EK</b> | Bei AFP-Anstieg auf >1000 ng/ml unter Bridging-Therapie sollte die Transplantation nicht durchgeführt werden. |              |
|           | Starker Konsens   |              |

Neben bildmorphologischen Kriterien werden auch zunehmend Biomarker zur Vorhersage des Rezidivrisikos untersucht. Der einzige HCC-Biomarker, für den bisher eine ausreichende Datengrundlage vorliegt, ist der AFP-Wert. Es ist bekannt, dass ein hoher oder rasch ansteigender AFP-Wert mit einer schlechteren postoperativen Prognose bezüglich des HCC-Rezidivrisikos vergesellschaftet ist [171]. So konnte z.B. ein monatlicher AFP-Anstieg größer 15 ng/ml als ungünstiger prognostischer Parameter nachgewiesen werden, ebenso wie AFP-Werte über 500 ng/ml [172], bzw. von mehr als 1000 ng/ml [173]. In einer weiteren Analyse konnte ein AFP-Wert > 1000 ng/ml als ein starker präoperativer Surrogatmarker für eine Gefäßinvasion innerhalb der Mailand-Kriterien gefunden werden [174]. Anhand der aktuellen Datenlage kann keine eindeutige Empfehlung für eine AFP-Obergrenze als absolute Kontraindikation zur Lebertransplantation ausgesprochen werden. Die meisten Autoren stimmen jedoch überein, dass bei einem AFP-Wert über 1000 ng/ml unabhängig von der bildmorphologisch sichtbaren Anzahl und Größe der Tumorknoten das Rezidivrisiko nach Transplantation signifikant ansteigt und daher die Indikation zur Transplantation ohne neoadjuvante Therapie nicht gestellt werden sollte. Dies gilt auch, wenn sich der Tumor bildmorphologisch formal innerhalb der Mailand-Kriterien befindet [174]. So empfiehlt z.B. die AASLD, dass eine Lebertransplantation wieder erwogen werden kann, wenn der AFP-Wert unter lokoregionärer Therapie auf weniger als 500 ng/ml abfällt [175]. Der Abfall eines vorher stark erhöhten AFP-Wertes auf < 500 ng/ml ist mit einer günstigen Prognose assoziiert, so dass dann eine Transplantation sinnvoll erscheint. So lag die HCC-Rezidivrate in einer Auswertung der UNOS-Datenbank bei 35,0 % wenn der AFP-Wert bei Transplantation > 1000 ng/ml betrug. Das Rezidivrisiko sank auf 13,3 % im Falle eines AFP-Abfalls auf <500 bis 101 g/ml und es sank auf 7,2 % wenn das AFP vor der Transplantation auf 100 ng/ml oder weniger abfiel ( $p < 0,001$ ) [176]. Für die Abschätzung der individuellen Prognose unter Berücksichtigung des AFP-Wertes und der bildmorphologischen Kriterien vor bzw. unter lokoregionärer Therapie kann der Metroticket Rechner (<http://www.hcc-olt-metroticket.org/>) hilfreich sein.

| 3.41      | Konsensbasierte Empfehlung  | geprüft 2023 |
|-----------|---|--------------|
| <b>EK</b> | Das chronologische Alter stellt per se keine Kontraindikation dar. Wenn Patienten älter als 65 Jahre sind, sollte die Indikation zur Lebertransplantation allerdings besonders sorgfältig geprüft werden. |              |
|           | Starker Konsens   |              |

Das chronologische Alter stellt per se keine Kontraindikation für eine Lebertransplantation dar [177], [178], entscheidender ist das biologische Alter. Im Rahmen der Transplantationsevaluation sollen daher prognoserelevante Komorbiditäten

insbesondere bei älteren Patienten (> 65-70 Jahre) ausgeschlossen werden und damit eine Akkumulation von Risikofaktoren vermieden werden. Hierbei sind insbesondere kardiovaskuläre Komorbiditäten und Malignome zu nennen. Eine Lebertransplantation kann auch bei über 65-Jährigen [179], [180], [181], bzw. über 70-Jährigen mit guter Transplantatfunktion und langfristig guter Lebensqualität erfolgreich durchgeführt werden [182], [183], [184], [185].

### 3.4.1.1.2 Bridging-Therapie

| 3.42      | Konsensbasierte Empfehlung   | geprüft 2023 |
|-----------|--|--------------|
| <b>EK</b> | Vor Beginn einer Bridging-Therapie soll eine Kontaktaufnahme mit einem Transplantationszentrum erfolgen. |              |
|           | Starker Konsens  |              |

Vor Einleitung einer Bridging-Therapie ist eine Kontaktaufnahme mit einem Transplantationszentrum erforderlich, um sicherzustellen, dass die präinterventionelle Bildgebung den Anforderungen der BÄK an das Kontrastmittel und die dynamischen Phasen genügt [154], da der Patient sonst keine Zusatzpunkte (matchMELD) auf der Warteliste erhalten kann. Eine erst nach der Bridging-Therapie erstellte ausreichende Bildgebung wird für die Vergabe der SE Punkte nicht akzeptiert.

| 3.43                          | Evidenzbasierte Empfehlung  | geprüft 2023 |
|-------------------------------|---|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>A</b>   | Patienten mit HCC (BCLC A) innerhalb der Mailand-Kriterien sollen eine Bridging-Therapie erhalten, sofern es die Leberfunktion zulässt. |              |
| Level of Evidence<br><b>1</b> | [186], [187], [188]   |              |
|                               | Starker Konsens   |              |

Patienten auf der Warteliste haben ein relevantes Risiko für einen Tumorprogress. Das primäre Ziel einer Bridging-Therapie ist es, bei Patienten, die sich auf der Warteliste zur Lebertransplantation befinden, einen Tumorprogress und eine damit verbundene Abmeldung von der Warteliste zu vermeiden. Das Risiko für einen Tumorprogress ist innerhalb der Mailand-Kriterien von unterschiedlichen Faktoren wie Größe, Anzahl und Differenzierungsgrad des Tumors abhängig. Diese sollten bei der Entscheidung für oder gegen eine Bridging-Therapie berücksichtigt und gegen das potenzielle periinterventionelle Risiko abgewogen werden. Dies gilt vor allem bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion und kleinen Tumoren. Aufgrund der momentan verfügbaren Datenlage und dem Fehlen randomisierter Studien können insbesondere für kleine Tumoren (Stadium BCLC-0 = singulärer Tumor < 2 cm = UNOS T1) keine eindeutigen Empfehlungen für eine Bridging-Therapie ausgesprochen werden [189].

Dagegen liegen für das Stadium BCLC-A inzwischen viele retrospektive Auswertungen großer multizentrischer und nationaler Kollektive sowie entsprechende Metaanalysen vor. Die Studienlage zeigt divergierende Ergebnisse bzgl. des Benefits einer Bridging-Therapie für Patienten mit HCC in der Gruppe innerhalb der Mailand-Kriterien. Dabei ist der Therapieerfolg neoadjuvanter Therapien im Wesentlichen vom Ansprechen (Responder vs. Non-Responder) abhängig. Mehrere Studien [190], [191], [192], [193], [194], [195], [196], belegen bessere Überlebensraten nach Transplantation bei gutem Therapieansprechen bzw. schlechtere Überlebensraten bei minderem Therapieansprechen. Außerdem liefern die meisten Studien Hinweise, dass eine (lokoregionäre) Bridging-Therapie den Tumorprogress verzögert und damit das Risiko einer Abmeldung von der Warteliste signifikant verringert. So ergab eine aktuelle Metaanalyse ein relatives Risiko für eine HCC-bedingte Abmeldung von der Transplantationswarteliste bei Anwendung einer lokoregionärer Bridging-Therapie von 0,11 (95% CI: 0,07; 0,17) [187]. Allerdings war dieser Wert bei starker Heterogenität der Studien nicht statistisch signifikant. Eine multizentrische, statistische Auswertung der Daten von 1083 europäischen HCC-Patienten innerhalb der Mailand-Kriterien mittels "inverse probability of treatment weighting (IPTW)" Analyse konnte zeigen, dass bei einer Intention to Treat (ITT) Betrachtung das Risiko einer HCC-bedingten Abmeldung von der Warteliste durch eine Bridging-Therapie um 34% bis 49% gesenkt wird [197]. Bei bis zu 3 Bridging-Therapien fand sich auch eine niedrige Rezidivrate nach Transplantation. Waren dagegen 4 oder mehr Behandlungen nötig, war dies nicht mehr zu beobachten [197].

Darüber hinaus kann das Ansprechen auf eine Bridging-Therapie ähnlich wie das Downstaging (siehe unten) innerhalb der Mailand-Kriterien als ein tumorbiologisches Selektionskriterium verwendet werden und damit zu einer besseren Patientenselektion und geringeren Rezidivrate beitragen [198]. In einer Auswertung von UNOS Daten von über 3000 HCC-Patienten innerhalb der Mailand-Kriterien (Vergleich mit und ohne Bridging-Therapie) fand sich in der pathologischen Aufarbeitung der HCC-Herde ein signifikant niedrigerer Anteil von mikrovaskulärer (16,8% vs. 22,8%,  $p < 0,001$ ) und makrovaskulärer Infiltration (3,4% vs. 5,1%;  $p < 0,001$ ) in der Therapiegruppe (trotz initial mehr und größerer Tumoren) [153]. Dies könnte entweder für eine Verhinderung der Gefäßinvasion durch die Bridging-Therapie sprechen, wahrscheinlich aber zumindest für eine bessere Patientenselektion. Da keine ITT-Analyse vorliegt, lässt sich dies jedoch nicht mit letzter Sicherheit beantworten. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass eine hohe Anzahl von notwendigen Behandlungen für eine aggressivere Tumorbiologie spricht, vor allem auch, wenn sich gleichzeitig ein steigender AFP-Wert findet. Beides geht mit einer erhöhten Rezidivrate einher [153], [161], [199], [200], [201], [202], [203], selbst wenn sich das HCC bildmorphologisch weiterhin innerhalb der Mailand-Kriterien befindet.

Dagegen gilt es als erwiesen, dass bei einem sehr guten pathologischen Ansprechen im Sinne einer kompletten Remission nach einer Bridging-Therapie die HCC-Rezidivrate nach Lebertransplantation sehr gering und in manchen Serien sogar unter 5% liegen [153]. Insgesamt fand sich jedoch in dieser wie auch in anderen Auswertungen kein signifikanter Unterschied in der 5-Jahres-Überlebensrate (68 vs. 68%,  $p = 0,490$ ) und der 5-Jahres-Rezidivrate (11,2 vs. 10,1%,  $p = 0,474$ ), wenn alle Patienten mit und ohne Bridging-Therapie verglichen wurden.

Bei Patienten mit einem stark erhöhten AFP-Wert ( $>1000$  ng/ml) wird eine Bridging-Therapie als obligat angesehen. Aufgrund des sehr hohen Rezidivrisikos sollten diese Patienten nicht ohne neoadjuvante Therapie transplantiert werden, auch dann nicht, wenn sie sich bildmorphologisch innerhalb der Mailand-Kriterien befinden und die

vermutete Wartezeit < 3 Monate beträgt, z.B.: im Falle einer geplanten Lebendspende. Die Bridging-Therapie dient dann weniger der Kontrolle des HCCs vor Transplantation als vielmehr einer Patientenselektion im Sinne eines sog. „Test of Time“ [172].

Neben dem radiologischen Ansprechen ist daher auch der AFP-Wert bei der Einschätzung des Rezidivrisikos wichtig. So konnte gezeigt werden, dass bei normalem AFP-Wert (entweder schon vor Beginn oder unter Bridging-Therapie <20 ng/ml) das geringste Rezidivrisiko nach LTx vorliegt (5-Jahres-Rezidivrate ca. 7 %). Findet sich dagegen unter lokoregionärer Therapie ein AFP-Rückgang jedoch keine Normalisierung (>20 ng/ml), so ist das Rezidivrisiko bereits signifikant erhöht (5-Jahres-Rezidivrate ca. 14%, HR: 2,0, p < 0,001). Am höchsten ist das Rezidivrisiko bei ansteigendem AFP-Wert unter Bridging-Therapie (5-Jahres-Rezidivrate ca. 21%, HR: 3,1 p < 0,001) [153].

Insgesamt wird von den meisten Autoren im Feld empfohlen, bei einer zu erwartenden Wartezeit von mehr als 3 bis 6 Monaten, eine Bridging-Therapie zu beginnen, damit der Patient nicht aufgrund eines Tumorprogresses von der Warteliste genommen werden muss oder seinen matchMELD verliert [2], [175], [189]. Um den Selektionseffekt der Bridging-Therapie zu verstärken, werden im UNOS-Allokationssystem seit 2015 sogar nur noch Patienten priorisiert, bei denen die Tumoren mittels Bridging-Therapie für mindestens 6 Monate innerhalb der Mailand-Kriterien gehalten werden können.

In Deutschland ist aufgrund des Organmangels eine Wartezeit von mehr als 6 Monaten in den allermeisten Fällen einzukalkulieren. Als Ausnahmen können hier aktuell allenfalls Patienten in der Blutgruppe AB, B oder Transplantationen im Rahmen einer Lebendspende angesehen werden. Auch hier kann jedoch unter Beachtung einer ausreichenden Leberfunktion die Einleitung einer Bridging-Therapie zur Einschätzung der Tumorbiologie und damit zur Patientenselektion sinnvoll sein. Eine Entscheidung für den individuellen Fall muss in der interdisziplinären Konferenz getroffen werden. Gleiches gilt für einen Tumorprogress unter Bridging-Therapie hinsichtlich einer temporären NT-Meldung und Beobachtung des weiteren Verlaufs unter lokoregionärer Therapie für 3-6 Monate abhängig vom Ausmaß des Progresses.

Literaturübersicht s. Anhang (Tabelle 12: Literaturübersicht Bridging-Therapie S. 156)

| 3.44                          | Evidenzbasierte Empfehlung   | geprüft 2023 |
|-------------------------------|--|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>A</b>   | Für das Bridging sollen Lokalablation, Resektion, oder transarterielle Verfahren (TACE, TARE) eingesetzt werden. |              |
| Level of Evidence<br><b>1</b> | [186], [187], [188]  |              |
|                               | Konsens  |              |

Bisher konnte für keine der genannten Methoden ein Vorteil im Rahmen der Bridging-Therapie nachgewiesen werden, sodass die Methodenwahl von Tumorlage,

Tumorgröße, Leberfunktion und der lokalen Expertise abhängt. Genauere Erläuterungen zu den einzelnen Methoden finden sich im Hintergrundtext zum Downstaging, S. 62.

| 3.45                          | Evidenzbasierte Empfehlung   | geprüft 2023 |
|-------------------------------|--|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>B</b>   | Eine Hochpräzisionsradiotherapie (Stereotactic Body Radiotherapy; SBRT) sollte als Bridging-Verfahren bis zur Lebertransplantation geprüft werden, wenn die weiteren Bridging-Verfahren nicht zum Einsatz kommen können. |              |
| Level of Evidence<br><b>2</b> |  |              |
|                               | Starker Konsens  |              |

Es liegen nun auch die Ergebnisse einer prospektiven Studie vor, die den Einsatz der SBRT als Bridgingverfahren evaluiert hat. Wong und Kollegen behandelten im Zeitraum zwischen 2015 und 2020 40 HCC Patienten mittels SBRT als Bridging Verfahren [204]. Als Vergleichsgruppe dienten Patienten, die vor Beginn des Rekrutierungszeitraums der Studie eine TACE (n=59) oder HIFU (n=51) erhalten hatten. Die TACE erfolgte mit einem Median von 3 Therapien (Spannweite 1-9). In keiner der Gruppen kam es zu Todesfällen binnen 30 Tagen nach Abschluss der Prozedur oder zu einer akuten Leberfunktionsverschlechterung die eine notwendige Transplantation erforderlich machte. Die Tumorkontrolle war nach einem Jahr mit der SBRT signifikant höher verglichen mit der TACE (92.3% vs. 43.5%), die Wahrscheinlichkeit für einen Dropout aus der Transplantationslistung signifikant geringer (15.1% und 23.3% nach einem bzw. drei Jahren für die SBRT verglichen mit 28.9% und 45.8% nach TACE) [204]. Insgesamt bestätigt diese prospektive Studie hinsichtlich Wirksamkeit und Toxizität die Daten der bisherigen retrospektiven Studien aus der SBRT im Kontext der Bridging Therapie: Eine Intention-to-Treat-Analyse einer großen Kohorte von Patienten (n=379), die SBRT (n=36), Radiofrequenzablation (RFA) (n=99) oder TACE (n=244) erhielten, wurde von Sapisochin et al. [205], durchgeführt und zeigt bei deutlichem Selektionsbias ähnliche Drop-out-Raten zwischen den drei Gruppen (16,7%, 20,2%, 16,8%; p = 0,7) und keinen Unterschied im 1-, 3- und 5-Jahres-Überleben (5-Jahres-Überleben: 75% vs. 69% vs. 73%; p = 0,7). Darüber hinaus kann die SBRT wegen der hohen Ansprechraten und Lokalkontrollraten um Progressionen zu vermeiden oder als sog. Downstaging Methode im Kontext des Bridgings vor einer Transplantation angewendet werden.

## 3.4.1.1.3 Downstaging

| 3.46                          | Evidenzbasierte Empfehlung   | modifiziert 2023 |
|-------------------------------|--|------------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>0</b>   | Bei geeigneten Patienten mit einem HCC außerhalb der Mailand-Kriterien und innerhalb der UCSF-Kriterien kann eine Lebertransplantation erfolgen, insbesondere dann, wenn ein Downstaging bis innerhalb der Mailand-Kriterien gelingt.<br><br>Außerhalb der UCSF Kriterien kann bei Tumoren ohne extrahepatische Manifestation und ohne Makroinvasion von Gefäßen nach Ansprechen auf eine neoadjuvante Therapie eine Evaluation zur Lebertransplantation erwogen werden. |                  |
| Level of Evidence<br><b>1</b> | <a href="#">[187]</a> , <a href="#">[206]</a> , <a href="#">[207]</a>  |                  |
|                               | Starker Konsens  |                  |

Patienten außerhalb der Mailand-Kriterien weisen insgesamt eine signifikant höhere Rezidivrate und damit ein verringertes Gesamtüberleben nach einer Lebertransplantation auf. Die Prognose korreliert mit der maximalen Tumorgöße und der Anzahl der Tumorknoten [\[157\]](#). Sorgfältig ausgewählte Patienten außerhalb der Mailand-Kriterien können nach Lebertransplantation jedoch ähnlich gute 5-Jahres-Überlebensraten erreichen wie Patienten innerhalb der Mailand-Kriterien [\[160\]](#), [\[173\]](#), [\[208\]](#). Die Patientenselektion erfolgt dabei in den meisten Analysen durch Ansprechen auf eine neoadjuvante, lokoregionäre Therapie (Downstaging). Weitere Parameter zur Patientenselektion werden evaluiert. Mit Ausnahme des AFP-Werts (s.u.) und des Tumorgadings (s.u.) ist die Evidenzlage für die anderen Parameter jedoch nicht ausreichend, so dass zum momentanen Zeitpunkt keine weiteren Parameter für die klinische Routine empfohlen werden können.

Gute Langzeitergebnisse nach erfolgreichem Downstaging mit 5-Jahres-Überlebensraten von 65 – 70 % sind vor allem für Patienten innerhalb der "up-to-seven" (5-Jahres-Überlebensrate 71,2 % [\[157\]](#)) und/oder der UCSF Kriterien (5-Jahres-Überlebensrate 72,4 % [\[156\]](#)) durch zahlreiche retrospektive Analysen an teilweise großen, multizentrischen Kollektiven belegt. Die Patientenselektion über das Therapieansprechen (Downstaging) ist dabei effektiv. So haben Patienten außerhalb der Mailand-Kriterien, bei denen durch lokoregionäre Therapie ein Downstaging bis zum Erfüllen der Mailand-Kriterien erreicht werden kann, eine gleich gute Prognose nach Lebertransplantation wie Patienten, die bereits initial diese Kriterien erfüllen [\[173\]](#), [\[175\]](#), [\[177\]](#), [\[209\]](#). Im UNOS-Raum werden daher Patienten innerhalb der UCSF-Kriterien nach Downstaging priorisiert und erhalten einen entsprechenden matchMELD. In Deutschland ist eine Transplantation auch außerhalb der Mailand-Kriterien möglich. Es konnte eine Priorisierung mit Zuweisung eines matchMELD jedoch nur im Rahmen der TOM-Studie erfolgen. Diese Studie wurde jedoch aktuell geschlossen (Stand April 2022).

Es existieren auch Daten, dass ein Therapieansprechen ein günstiger prognostischer Faktor per se ist, selbst wenn die Mailand-Kriterien nicht erfüllt sind. Eine Hilfestellung für die individuelle Prognose eines HCC Patienten vor oder nach neoadjuvanter Therapie kann der Metroticket Rechner (<http://www.hcc-olt-metroticket.org/>) geben [\[210\]](#). Bei gutem Ansprechen auf die lokoregionäre Therapie kann daher auch dann eine Lebertransplantation erwogen werden, wenn ein Downstaging in die Mailand-

Kriterien nicht komplett gelingt. Mit zunehmender Tumorlast steigt außerhalb der UCSF Kriterien jedoch das Risiko für einen Drop-out auf der Warteliste sowie das Rezidivrisiko nach Lebertransplantation. In einer Intention-to-Treat (ITT) Analyse konnte gezeigt werden, dass bei Patienten außerhalb der Mailand-, aber innerhalb der UCSF-Kriterien in 84 % das Downstaging erfolgreich war, außerhalb der UCSF-Kriterien jedoch nur bei 65 % ( $p < 0,001$ ). Der Erfolg des Downstagings konnte dabei am besten durch die Summe aus größtem Tumorknoten und Anzahl der Läsionen vorausgesagt werden (HR: 0,87;  $p = 0,04$ ) [158]. Die Rate an Patienten, die ein fortgesetztes Tumoransprechen aufwiesen und schließlich transplantiert wurden, unterschied sich noch deutlicher. So wurden in der UCSF-Gruppe 59% der Patienten transplantiert, in der Gruppe außerhalb der UCSF-Kriterien nur 14 % ( $p < 0,001$ ). Während nach Transplantation das 5-Jahres-Überleben in der Gruppe außerhalb der UCSF-Kriterien bei 50 % lag, lag es innerhalb der UCSF-Kriterien bei 79 %, ohne dass dieser Unterschied statistisch signifikant war. Dagegen war das rezidivfreie Überleben außerhalb der UCSF-Kriterien signifikant niedriger (40 % versus 86 %,  $p < 0,01$ ). Insofern können die UCSF-Kriterien als grober Anhalt dienen, eine exakte Obergrenze für den Versuch eines Downstagings kann aber bisher nicht definiert werden, da neben der alleinigen Tumorgroße und -anzahl auch die Tumorbiologie mitberücksichtigt werden muss.

Während der initiale AFP-Wert in der Auswertung von Sinha et al. keinen signifikanten prädiktiven Wert für ein erfolgreiches Downstaging aufwies [158], stellte es in einer anderen multizentrischen Studie neben der maximalen Tumorgroße und der Tumoranzahl einen signifikanten Einflussfaktor dar [159]. In dieser Studie konnten in Abhängigkeit vom AFP-Wert und der Summe aus Tumoranzahl und Tumorgroße Grenzwerte herausgearbeitet werden, ab denen ein Downstaging unwahrscheinlich wird. So ist laut dieser Analyse bei einem AFP-Wert  $< 20$  ng/ml ein Downstaging bis zu einer Summe von 12 erfolgversprechend, bei einem AFP-Wert zwischen 201 und 500 ng/ml dagegen nur bis zu einer Summe von 7. Allerdings fehlt in dieser Auswertung im Hinblick auf die Ergebnisse nach Lebertransplantation ein dynamisches Modell, das das Tumoransprechen auf die neoadjuvante Therapie berücksichtigt. Trotzdem konnte so nachgewiesen werden, dass in Abhängigkeit vom AFP-Wert auch außerhalb der UCSF-Kriterien gute Langzeitergebnisse bei entsprechender Patientenselektion erreichbar sind [159]. Dennoch ist der AFP-Verlauf zur Einschätzung der Tumorbiologie hilfreich, da es auch hier Hinweise gibt, dass ein Abfall des AFP-Wert auf  $< 100$  ng oder sogar im Normbereich ( $< 20$  ng/ml) mit einer signifikant besseren Prognose nach Transplantation einhergehen [176]. Auch in der multivariaten Analyse blieb ein AFP-Wert  $> 100$  ng/ml ein signifikanter Faktor für ein schlechteres Überleben nach Transplantation (HR: 2,36;  $p = 0,009$ ).

Ein präinterventioneller AFP-Wert  $> 1000$  ng/ml (HR: 3,3;  $p < 0,001$ ) und eine Leberzirrhose im Stadium Child B oder C (HR: 1,6;  $p < 0,001$ ) konnten in einer weiteren Analyse als Risiko-Faktoren für eine geringe Erfolgchance einer Downstaging-Therapie identifiziert werden. Die Chance für ein erfolgreiches Downstaging lag in der Gruppe mit einem initialen AFP-Wert  $< 100$  Faktoren bei 91%, bei einem AFP-Wert zwischen 100 – 999 bei 85% und bei einem AFP-Wert  $\geq 1000$  immer noch bei 67 % [160], [170]. Auch in einer weiteren Auswertung konnte belegt werden, dass ein AFP-Wert  $> 1000$  nicht ein erfolgreiches Downstaging mit nachfolgender Transplantation ausschließt [208]. Insgesamt sollte sich daher bei der Entscheidung zur Transplantation weniger am initialen AFP-Wert als vielmehr an der AFP-Dynamik [211], orientiert werden.

Aufgrund der teilweise widersprüchlichen Datenlage kann zum aktuellen Zeitpunkt keine Empfehlung für eine Obergrenze hinsichtlich Tumorgroße, Anzahl und AFP-Wert

ausgesprochen werden. Es zeichnen sich jedoch Faktoren ab, die mit schlechteren Chancen für ein Downstaging bzw. einer erhöhten Rezidiv-Wahrscheinlichkeit nach Transplantation assoziiert sind. In diesen Fällen könnten daher zusätzliche Auswahlkriterien wie ein PET-CT oder eine Tumorbiopsie hilfreich sein.

Daten hierfür sind u.a. aus Lebendspendeprogrammen (ohne Downstaging) verfügbar. So konnte gezeigt werden, dass das Risiko eines Tumorrezidivs nach Transplantation allein durch die Kombination des initialen AFP-Wert und der PET-Positivität und unabhängig von der Tumorgröße und der Tumorzahl in drei Kategorien eingeteilt werden kann. So fand sich in der Gruppe mit AFP-Wert < 200 ng/ml und negativem PET ein rezidivfreies 5-Jahres-Überleben von 86%, in der intermediären Gruppe mit einem negativen Faktor (AFP > 200 oder PET-Positivität) von 79 % und in der Hochrisikogruppe (AFP > 200 und PET-Positivität) ein rezidivfreies 5-Jahres-Überleben von 19 % ( $p < 0,001$ ) [212]. Dieser prädiktive Wert einer negativen PET-Untersuchung konnte auch in weiteren Studien bestätigt werden. So fand sich in einer deutschen Auswertung bei Tumoren außerhalb der ‚up-to-seven‘-Kriterien das PET-Verhalten als einziger prädiktiver Parameter. Entsprechend lag außerhalb dieser Kriterien das rezidivfreie Überleben nach 5 Jahren bei PET negativen Tumoren bei 87 % und bei PET positiven Tumoren bei 19 % [213]. Da nur etwa zwei Drittel aller schlecht differenzierten Tumoren eine PET-Positivität aufweisen, könnte hier eine Tumorbiopsie ebenfalls zur Entscheidungsfindung beitragen. So konnte bei Anwendung der „Extended Toronto Criteria (ETC)“ nach Selektion von G1 und G2 Tumoren durch eine obligate Tumorbiopsie des größten Tumors und Ausschluss von Patienten mit tumorbedingten Symptomen (Gewichtsverlust >10 kg, Änderung des ECOG-Scores  $\geq 1$  Punkt innerhalb von 3 Monaten, Performance Status >0) unabhängig von Tumorgröße- und Anzahl ein 5-Jahres-Überleben von 69% erreicht werden [150].

In Einzelfällen kann nach effektiver interventioneller oder operativer Therapie eines makrovaskulär infiltrativen HCC bei hepatischem Tumorrezidiv ohne Gefäßinvasion oder aufgrund Verschlechterung der Leberfunktion die Frage nach einer Lebertransplantation gestellt werden. In einer multizentrischen, retrospektiven Fallsammlung konnte gezeigt werden, dass bei HCC-Patienten mit makrovaskulärer Invasion nach erfolgreicher neoadjuvanter Therapie (komplette Remission des gefäßinvasiven Anteils nach TACE, TARE oder Resektion) nur bei 11 % der Patienten ein Rezidiv nach Lebertransplantation auftrat, wenn der AFP-Wert vor Transplantation weniger als 10 ng/ml betrug. Daraus resultierte eine 5-Jahres-Überlebensrate von 83% bei einem AFP-Wert < 10 ng/ml vor der Transplantation. Dagegen fand sich bei Patienten mit einem erhöhten AFP-Wert vor Transplantation ( $\geq 10$  ng/ml) eine Rezidivrate von 50 % und ein 5-Jahres-Überleben von nur 33 % [214]. Auch wenn hier noch weitere Ergebnisse abgewartet werden müssen, kann bei dieser Patientengruppe unter der Voraussetzung eines niedrigen AFP-Werts eine Transplantation in Einzelfällen erwogen werden.

Hinsichtlich der Methode des Downstagings kann aufgrund fehlender direkter Vergleichsstudien wie bei der Bridging-Therapie dargelegt (s.o.) keine eindeutige Empfehlung ausgesprochen werden [208]. Sowohl eine Lokalablation als auch eine chirurgische Resektion, oder transarterielle Verfahren (TACE, TARE) können zum Downstaging effektiv eingesetzt werden [215]. Welches Verfahren dem Patienten angeboten werden soll, soll im interdisziplinären Tumorboard bzw. in der interdisziplinären Transplantationskonferenz festgelegt werden.

| 3.47      | Konsensbasierte Empfehlung   | geprüft 2023 |
|-----------|--|--------------|
| <b>EK</b> | Für das Downstaging sollen entweder eine Lokalablation, eine Resektion oder ein transarterielles Verfahren (TACE, TARE) eingesetzt werden. |              |
|           | Starker Konsens  |              |

Transarterielle Verfahren (TACE, TARE), ablative Therapien (RFA) und eine Leberresektion sind gleichermaßen effektiv beim Bridging und Downstaging zur Transplantation [187]. Es konnte zwischen den einzelnen Methoden kein Unterschied im Patientenüberleben für die Behandlung von Patienten innerhalb und außerhalb der Mailand-Kriterien nachgewiesen werden. Die unterschiedlichen Studien weisen zudem eine sehr hohe Heterogenität auf, so dass keine klaren Empfehlungen ausgesprochen werden können.

In neueren Studien wurde die Möglichkeit einer TARE zur neoadjuvanten Therapie vor Lebertransplantation untersucht, nachdem frühere Studien bereits die Möglichkeit einer TACE oder Resektion als Therapie zum Bridging beschrieben haben.

In einer randomisierten Studie wurde bei Patienten auf der Warteliste zur Lebertransplantation der Einsatz von TARE bei 17 Patienten mit TACE bei 16 Patienten verglichen. Der mediane Zeitpunkt bis zur Progression war im TARE-Arm zwar deutlich länger, allerdings ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben nach Transplantation [216]. In einer weiteren retrospektiven Arbeit mit 22 Patienten lieferte die TARE als Bridging-Therapie vergleichbar gute Ergebnisse zu anderen lokale Verfahren [217].

Aufgrund der aktuell raschen Entwicklung neuer Substanzen für eine systemische Tumorthherapie beim Hepatozellulären Karzinom ist in Zukunft möglicherweise auch ein Downstaging mittels Systemtherapie möglich. Derzeit liegen jedoch nur kleinere Studien oder Kombinationsstudien vor, die keine evidenzbasierte Empfehlung für ein Downstaging mittels Systemtherapie zulassen [218], [219], [220].

Literaturübersicht s. Anhang (Tabelle 13: Übersicht über die Literatur zum Downstaging, S. 158)

#### 3.4.1.1.4 Nachsorge nach Lebertransplantation

| 3.48      | Konsensbasierte Empfehlung  | geprüft 2023 |
|-----------|---|--------------|
| <b>EK</b> | Außerhalb von Studien sollen Patienten mit HCC nach Lebertransplantation nicht adjuvant behandelt werden. |              |
|           | Starker Konsens   |              |

Die Vermeidung bzw. die frühzeitige Diagnose eines möglichen Tumorrezidivs stehen bei der Nachsorge nach Lebertransplantation aufgrund eines HCC im Vordergrund. Hinsichtlich der Nachsorgeuntersuchungen weichen die Empfehlungen nach Lebertransplantation [221], nicht von denen nach Leberresektion ab, sodass auf das Kapitel 3.4.4 verwiesen werden kann.

Für eine adjuvante Tumorthherapie gibt es bisher keine evidenzbasierte Grundlage, so dass diese außerhalb von Studien nicht erfolgen sollte [222], siehe auch Kapitel Systemtherapie 3.5.8.

Da die Immunsuppression das Tumorrezidiv als wesentlicher Risikofaktor begünstigt, sollte eine Reduktion der Immunsuppression und ggf. auch Modifikationen der applizierten Medikamente individuell erwogen werden. Verfügbare klinische Daten weisen darauf hin, dass eine Reduktion der prokarzinogenen Calcineurininhibitoren (CNI) und eine Vermeidung von T-Zell-depletierende Substanzen (ATG, Thymoglobulin) das Rezidivrisiko möglicherweise verringern kann. So existieren mehrere retrospektive Analysen, die ein erhöhtes Rezidivrisiko bei hohem postoperativen Spiegel an CNI zeigen [223], [224], [225], [226]. Daher sollte der Spiegel der CNI (Tacrolimus, Cyclosporin A) soweit wie möglich reduziert und die CNI durch andere Substanzen ohne prokarzinogene Wirkung ergänzt bzw. im Langzeitverlauf ggf. auch ersetzt werden. Hierzu gehören neben den mTOR-Inhibitoren die Antimetabolite (Mycophenolat, Azathioprin) und Interleukin-2-Rezeptorantagonisten [227].

Für die Verwendung von mTOR Inhibitoren in Kombination mit niedrig dosierten CNI liegt bisher die beste Evidenz für eine Reduktion des Rezidivrisikos in Form von mehreren Metaanalysen [228], [229], sowie prospektiv randomisierten Studien vor. Drei randomisierte Studien haben primär den nephroprotektiven Effekt von mTOR-Inhibitoren untersucht, aber im Rahmen von sekundären Endpunkten auch eine niedrigere Inzidenz von HCC Rezidiven belegt [230], [231], [232]. In der prospektiv randomisierten SILVER-Studie wurden 500 HCC-Patienten innerhalb und außerhalb der Mailand-Kriterien entweder mit einer mTOR-freien Immunsuppression behandelt oder mit einer Kombination aus Sirolimus und CNI. Im Langzeitverlauf fand sich in der Sirolimus-Gruppe ein leicht erhöhtes rezidivfreies Überleben nach 8 Jahren (70% vs. 65%,  $p = 0,28$ ) und auch ein tendenziell, aber nicht statistisch signifikant besseres Gesamtüberleben (75% vs. 68%,  $p = 0,21$ ) [232], [233]. Dabei zeigte sich aber bis 3 Jahre nach der Transplantation ein signifikant höheres rezidivfreies Überleben und bis 5 Jahre nach Transplantation ein höheres Gesamtüberleben, wobei der Effekt der Sirolimus-basierten Immunsuppression bei Patienten innerhalb der Mailand-Kriterien und bei jüngeren Patienten (< 60 Jahre) stärker ausgeprägt war. Insgesamt sprechen diese Daten somit für eine Verzögerung, wenn auch nicht Verhinderung eines Tumorrezidivs bei Sirolimus-basierter Immunsuppression. In Kombination mit den o.g. Studien zur Everolimus-basierter Immunsuppression sollte daher die Verwendung eines mTOR Inhibitors zur Reduktion der CNI-Dosis erwogen werden.

### 3.4.1.2 Resektion

#### 3.4.1.2.1 Resektion beim Hepatozellulären Karzinom ohne Leberzirrhose

| 3.49      | Konsensbasierte Empfehlung   | geprüft 2023 |
|-----------|--|--------------|
| <b>EK</b> | Eine Resektion eines HCC ohne Leberzirrhose soll erfolgen, wenn eine komplette Resektion (R0-Resektion) möglich ist. |              |
|           | Starker Konsens  |              |

HCCs ohne begleitende Leberzirrhose stellen ähnlich wie HCCs in Zirrhose-Lebern eine heterogene Gruppe dar. HCCs in einer nicht-zirrhatischen Leber treten bei viraler oder nicht-viraler Hepatitis, Steatosis hepatis, Fibrose und bei Exposition von verschiedenen Risikofaktoren auf [234]. Einen zunehmenden Anteil stellen heute auch Patienten mit Nichtalkoholischer Fettlebererkrankung (NAFLD) oder mit metabolischem Syndrom dar, bei denen eine HCC-Entwicklung häufig auch schon vor dem Stadium der Zirrhose zu finden ist [235], [236], [237]. Die Resektion des HCC stellt die Therapie der Wahl dar [238]. Die funktionelle Reserve nach Resektion ist im Vergleich zu Resektionen bei Zirrhose-Lebern größer. Kurative Resektionen sind bei bis zu 60% der Patienten mit einem HCC in einer Nicht-Zirrhose-Leber möglich [239]. Auch ausge dehnte Leberresektionen können somit mit einer niedrigen Morbiditäts- und Mortalitätsrate durchgeführt werden, wobei Resektionen beim metabolischen Syndrom mit etwas höheren Morbiditäts- und Mortalitätsraten verbunden zu sein scheinen [240].

Größe und Anzahl der Tumoren sowie die Infiltration großer Gefäße scheinen einen negativen prognostischen Einfluss zu haben [241], stellen jedoch keine Kontraindikation zur Resektion dar. Sichere Daten zur Frage, ob die Resektion in anatomischen Grenzen (in Segment- oder Subsegmentgrenzen) vorgenommen werden sollte, liegen nicht vor [242], [243].

#### 3.4.1.2.2 Nachsorge beim Hepatozellulären Karzinom ohne Leberzirrhose

| 3.50      | Konsensbasierte Empfehlung   | geprüft 2023 |
|-----------|--|--------------|
| <b>EK</b> | Nach Resektion eines HCC ohne Leberzirrhose sollte eine regelmäßige Nachsorge über 5 Jahre erfolgen. |              |
|           | Starker Konsens  |              |

Nach Resektion eines HCCs in einer nicht-zirrhatischen Leber tritt häufig ein Rezidiv auf. Das rezidivfreie 1- bzw. 5-Jahres-Überleben liegt bei 71% bzw. 35% [244], [245]. Eine pragmatische Empfehlung zur Nachsorge beinhaltet 3-monatige bildgebende Kontrollen im ersten Jahr, 6-monatige im zweiten und jährliche ab dem dritten Jahr bis zu 5 Jahren nach Resektion. Durch Resektion eines HCC Rezidivs kann, sofern technisch möglich, eine 5-Jahres-Überlebensrate von 67% erreicht werden [245], [246]. Auch bei solitären metachronen Fernmetastasen (z.B. Lungenmetastasen, Nebennierenmetastasen) kann im Einzelfall eine Resektion erfolgen [247].

## 3.4.1.2.3 Resektion beim Hepatozellulären Karzinom mit Leberzirrhose

| 3.51 | Konsensbasierte Empfehlung  | geprüft 2023 |
|------|---|--------------|
| EK   | Bei einem singulären HCC Knoten in Leberzirrhose mit funktioneller Resektabilität sollte eine Leberresektion erfolgen. Dies trifft insbesondere für HCC Knoten > 3 cm zu. |              |
|      | Konsens   |              |

Aufgrund mehrerer möglicher Therapiemodalitäten und aufgrund unterschiedlicher Ausprägung der Leberzirrhose sollen Patienten mit einem HCC in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden. Die Beurteilung der Resektabilität soll durch einen in der hepatobiliären Chirurgie erfahrenen Chirurgen erfolgen. Bei der Beurteilung der funktionellen Resektabilität nehmen die Einschätzung der Leberfunktion und des Ausmaßes der portalen Hypertension eine zentrale Rolle ein. Besonders bei Patienten mit Leberparenchymstörungen sollte die Leberfunktionsreserve beurteilt und das Risiko der Entwicklung eines postoperativen Leberversagens eingeschätzt werden. Hierzu haben sich neben der klassischen Child-Pugh-Stadieneinteilung unter anderem der Indocyaningrün Clearance Test [248], und der LiMax-Atemtest [249], [250], sowie das Leber-Elastogramm [251], bewährt. Ferner stellt eine deutlich ausgeprägte portale Hypertension einen Prognosefaktor für das postoperative Überleben dar. Deswegen sollte das Ausmaß der portalen Hypertension bei der Entscheidung zur Resektion mitberücksichtigt werden. Die zurzeit beste Methode zur Beurteilung der portalen Hypertension stellt die Messung des Lebervenenverschlussdruckes dar [252]. Die Methode der Lebervenenverschlussdruck-Messung gehört in Deutschland und international jedoch nicht zur klinischen Routine bei der präoperativen Beurteilung der Leberzirrhose-Patienten [253], so dass indirekte Zeichen wie Aszites, Ösophagusvarizen, Splenomegalie und Thrombozytenzahlen unter 100 000/ml herangezogen werden müssen.

Der ideale Patient für eine Resektion mit einem HCC in Zirrhose hat einen kleinen einzelnen HCC-Knoten in peripherer Lage und eine gut erhaltene Leberfunktion mit einer Thrombozytenzahl > 100 000/ml, entsprechend dem „very early stage (0-A)“ der „Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)“ Klassifikation [2]. Auch in aktuellen Studien hat sich bestätigt, dass in dieser Patientengruppe die besten Kurz- und Langzeitergebnisse erreicht werden können, so wurde in der BRIDGE-Studie, in der 10 135 Patienten mit einem HCC ausgewertet wurden, eine 3- und 5-Jahres-Überlebensrate von 74% und 65% beschrieben [253]. In der gleichen Studie wurde berichtet, dass nur 80% der Patienten mit „idealen Bedingungen“ operiert und 20% anderen Therapieformen mit deutlich schlechteren 3- und 5-Jahres-Überlebensraten zugeführt wurden [253].

Bei einem singulären HCC Knoten jeglicher Größe sollte eine Leberresektion durchgeführt werden. Bei tief und zentral liegenden Tumoren < 3 cm kann eine Ablation (RFA oder MWA) wegen vergleichbarer Langzeitergebnisse und niedrigen postinterventionellen Leberfunktionsstörungen von Vorteil sein.

| 3.52      | Konsensbasierte Empfehlung  | geprüft 2023 |
|-----------|---|--------------|
| <b>EK</b> | Bei multiplen HCC-Knoten in Leberzirrhose innerhalb der Mailand-Kriterien kann eine Leberresektion durchgeführt werden. |              |
|           | Konsens   |              |

Bei multiplen HCC-Knoten in Leberzirrhose innerhalb der Mailand-Kriterien sollte die Möglichkeit einer Leberresektion geprüft werden. Multiple HCC-Knoten oder größere HCC-Knoten in Leberzirrhose außerhalb der Mailand-Kriterien oder außerhalb des Stadiums 0-A der BCLC-Klassifikation stellen aufgrund der neuen Daten per se keine Kontraindikation zur Resektion dar, sofern diese technisch durchführbar ist und ausreichend funktionelles Lebergewebe erhalten werden kann.

In den letzten 10 Jahren haben sich die Früh- und Langzeit-Ergebnisse nach Resektionen beim HCC in Zirrhose bei Patienten aus den Stadien „Intermediate Stage (B)“ oder Advanced Stage (C)“ der BCLC Klassifikation und außerhalb der Mailand-Kriterien deutlich verbessert [253], [254], [255], [256], [257], [258]. Gründe hierfür liegen in der genaueren präoperativen Operationsplanung basierend auf der verbesserten radiologischen Bildgebung, in der Weiterentwicklung chirurgischer Techniken inklusive der Einführung minimalinvasiver Methoden, in der Optimierung des intraoperativen Vena cava inferior Druck Managements und der postoperativen Therapie.

Die Daten sprechen dafür, dass in Einzelfällen Patienten mit einem HCC im Stadium B oder C der BCLC-Klassifikation oder Patienten außerhalb der Mailand-Kriterien für eine Leberresektion in Betracht kommen. Mehrere Autoren sprechen sich eindeutig für die Überarbeitung des BCLC-Algorithmus aus [253], [254], [255], [256], [257], [258]. Torzilli et al. konnten eine 30-Tages Mortalitätsrate für die BCLC-Stadien B und C von 3,1% bzw. 2,5% und eine 90-Tages Mortalitätsrate von 3,0% bzw. 3,0% beobachten [255]. Das 1-, 3- und 5-Jahres-Überleben lag für Patienten im BCLC B-Stadium bei 88%, 71% und 57% und im BCLC C-Stadium bei 76%, 49% und 38% [255]. Untersuchungen zum Rezidivmuster nach Resektionen zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten, die im Stadium 0-A nach der BCLC-Klassifikation operiert wurden gegenüber Patienten im Stadium B oder C [258]. Die Rezidive waren in beiden Stadien am häufigsten intrahepatisch und lagen im Stadium 0-A bei 74,3% und im Stadium B/C bei 70,8% [258].

| 3.53      | Konsensbasierte Empfehlung  | geprüft 2023 |
|-----------|---|--------------|
| <b>EK</b> | Die Leberresektion kann offen oder minimalinvasiv durchgeführt werden.<br>Besonders bei zukünftigen Lebertransplantations-Patienten sollte eine minimalinvasive Leberresektion durchgeführt werden. |              |
|           | Starker Konsens   |              |

Chirurgisch-technisch gibt es zwei Möglichkeiten der Leberresektion, nämlich die anatomische in den Sub- bzw. Segmentgrenzen oder die parenchymsparende, atypische Resektion. Durch die anatomische Resektion mit gleichzeitiger Entfernung von über

das portalvenöse Stromgebiet disseminierten Tumorzellformationen soll das onkologische Ergebnis verbessert werden. Vor dem Hintergrund der nach wie vor sehr hohen lokalen Rezidivrate nach Resektion, von bis zu 50% in 5 Jahren in einigen Patientenkollektiven [259], erscheint dieser Ansatz vielversprechend. Ein onkologischer Vorteil für die anatomische Resektion konnte bis jetzt nicht eindeutig gezeigt werden [242]. Es liegt nur eine doppel-blind randomisierte, prospektive Studie zu dieser Frage vor [260]. Feng et al. konnten an 105 Patienten zeigen, dass das Rezidiv nach anatomischer Resektion zwar später auftrat, aber kein signifikanter Unterschied im rezidivfreien Überleben bestand [260]. Die Frage, in welcher Form die Resektion, anatomisch oder atypisch, durchgeführt werden sollte, kann deswegen abschließend nicht beantwortet werden [242]. Eine Leberresektion beim HCC in Leberzirrhose mit Tumordinfiltration größerer Gefäße sollte dagegen nur in Ausnahmefällen erfolgen.

Die Anzahl minimalinvasiver Leberresektionen nimmt seit 10 Jahren stetig zu [261], [262]. Die Resektion des HCC in einer Leberzirrhose kann bei entsprechender Eignung des Operationsteams und entsprechender Ausrüstung minimalinvasiv (inklusive Roboter Einsatz) durchgeführt werden [263], [264], [265]. Besonders bei Patienten vor einer geplanten Lebtransplantation ist die minimalinvasive Leberresektion für die Durchführung der Transplantation von Vorteil [266].

#### 3.4.1.2.4 Nachsorge nach Resektion beim Hepatozellulären Karzinom mit Leberzirrhose

| 3.54                          | Evidenzbasierte Empfehlung   | geprüft 2023 |
|-------------------------------|--|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>A</b>   | Nach Leberresektion beim HCC in Zirrhose soll eine regelmäßige Nachsorge erfolgen. |              |
| Level of Evidence<br><b>2</b> | [267], [268], [269], [270], [271], [272]   |              |
|                               | Starker Konsens  |              |

Eine pragmatische Empfehlung zur Nachsorge beinhaltet 3-monatige bildgebende Kontrollen im ersten Jahr und 6-monatige im zweiten Jahr. Ab dem dritten Jahr kann die Nachsorge im Rahmen der Vorsorge bei Leberzirrhose erfolgen. Das Rezidivrisiko in der zirrhotischen Leber ist von mehreren Faktoren abhängig, u.a. der Genese der Leberzirrhose, sowie der Anwesenheit von nodulären Veränderungen [273], [274]. Daher sollte die Nachsorge den individuellen Gegebenheiten angepasst werden, jedoch in einer zirrhotischen Leber im Anschluss im Rahmen der regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungen fortgesetzt werden. Für weitere Details s. Kapitel 3.4.4. Nachsorge und Erfolgskontrolle.

## 3.4.2 Interventionelle Therapieverfahren

### 3.4.2.1 Perkutane Ablation

| 3.55      | Konsensbasiertes Statement  | geprüft 2023 |
|-----------|---|--------------|
| <b>EK</b> | Bei Patienten mit HCC bis 3 cm sind die Resektion und die Ablation äquivalente Verfahren. |              |
|           | Starker Konsens   |              |

| 3.56                          | Evidenzbasierte Empfehlung   | geprüft 2023 |
|-------------------------------|--|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>A</b>   | Patienten mit HCC kleiner 3 cm in für die Resektion ungünstiger Lokalisation oder mit eingeschränkter Leberfunktion soll primär eine Thermoablation des Tumors angeboten werden. |              |
| Level of Evidence<br><b>1</b> | <a href="#">[275]</a> , <a href="#">[276]</a>  |              |
|                               | Starker Konsens  |              |

In der retrospektiven Kohortenstudie von Nishikawa et al. wurden Patienten mit solitärem HCC < 3cm mit RFA (n = 35) oder chirurgischer Resektion (n = 19) behandelt. Die Ergebnisse zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen in Bezug auf das Gesamtüberleben und rezidivfreiem Überleben [\[277\]](#).

Uhlig et al. haben 2019 die Effektivität und das Outcome (u.a. Nachbehandlung) der RFA und der chirurgischen Resektion bei Patienten mit HCC verglichen. Die 2004-2015 United States National Cancer Database von Patienten mit HCC wurde dafür abgefragt, welche Patienten mit RFA oder chirurgischer Resektion behandelt wurden. Insgesamt wurden 18 296 Patienten einbezogen (RFA, n = 8211; chirurgische Resektion, n = 10 085). Davon wiesen 371 Patienten eine geringgradige Zirrhose oder keine Leberzirrhose (Ishak score 0–4) auf. Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes, ungeplante Reintervention und Gesamtüberleben (OS) wurden in der angepassten Kohorte mittels multivariabler Regressionsmodelle verglichen. Die RFA war häufiger bei jungen männlichen Männern mit hohem Grad an Leberfibrose, hohem Bilirubin-spiegel, hohem INR und multifokalem HCC. Die Resektion war signifikant häufiger bei Patienten mit privater Versicherung, hohem Einkommen, hoher Malignität und Stadium, und größerem HCC. Die Ergebnisse der Nachbehandlung waren für die RFA besser als die Resektion in Bezug auf die Dauer des Krankenhausaufenthaltes (Median 1 vs. 5 Tage, p < 0,001) und 30-/90 Tage Mortalität (0 % vs. 4,6 % / 8 %, p < 0,001). Das Gesamtüberleben war vergleichbar für RFA und Resektion bei schwerer Leberfibrose/Zirrhose (5 Jahre OS 37,3 % vs. 39,4 %, p = 0,07). Das Gesamtüberleben in der gesamten Kohorte war für die chirurgische Resektion überlegen (5 Jahre OS 29,9 % vs. 45,7 %, p < 0,01) [\[278\]](#).

Eine Vielzahl weiterer Studien hat die Vergleichbarkeit beider Verfahren bei kleinen Tumoren gezeigt [279], [280], [281]

| 3.57      | Konsensbasierte Empfehlung  | geprüft 2023 |
|-----------|---|--------------|
| <b>EK</b> | Die perkutane Ablation des HCC soll mittels Radiofrequenz-Ablation (RFA) oder Mikrowellen-Ablation (MWA) durchgeführt werden. |              |
|           | Starker Konsens   |              |

Die RFA und die MWA können über einen perkutanen, laparoskopischen oder offenen Zugang erfolgen. Der perkutane Zugangsweg ist die häufigste Vorgehensweise. Sie stellt den am wenigsten invasiven Zugang für die Durchführung der RFA dar und sollte insbesondere bei Patienten, die für eine offene Tumoresektion nicht geeignet sind oder ein erhöhtes Operationsrisiko (z.B. aufgrund einer fortgeschrittenen Leberzirrhose) aufweisen, grundsätzlich in Betracht gezogen werden. Die Planung, Positionierung und Kontrolle des RF-Applikators oder der MW-Antenne muss für den perkutanen Zugang unter Bildgebung erfolgen, mit CT, US oder MR-Bildgebung. Vorteile der perkutanen RFA gegenüber einem laparoskopischen oder offenen Zugang umfassen:

- Reduktion von Morbidität
- Reduzierte postoperative Schmerzsymptomatik
- Kürzerer Krankenhausaufenthalt
- Durchführbarkeit häufiger in Sedierung als in Allgemeinanästhesie
- Kostenreduktion

Für die Zielführung sind multiplanare Echtzeitverfahren mit interaktiven Funktionalitäten von Vorteil, welche sowohl eine genaue Abgrenzung des Tumors als auch eine umfassende Visualisierung der angrenzenden Strukturen ermöglichen. Ultraschall, CT und MRT kommen zum Einsatz. Viele Faktoren beeinflussen letztlich die Wahl des bildgebenden Verfahrens für die Platzierung der RFA-Sonden oder MW-Antenne:

- Tumorvisibilität,
- Persönliche Präferenz und Erfahrung des Operateurs,
- Verfügbarkeit: beinhaltet sowohl Standardmodalitäten als auch dedizierte Instrumente für die Echtzeitbildgebung (z.B. CT-Fluoroskopie) und offene MRT- Geräte mit interventionellem Interface.

Für die Ablation kann die Steuerung der Instrumente während der Instrumentenplatzierung mit US, CT oder MRT durchgeführt werden. Die eindeutigen Vorteile der MR-Bildgebung liegen in dem besseren Gewebekontrast, das Monitoring und die Kontrolle der induzierten Koagulation. Für ein exaktes Monitoring, für die exakte Lokalisation relevanter Nachbarstrukturen während der Ablation sowie für die Kontrolle hat der US seine Limitationen und kann nicht empfohlen werden.

Die perkutane Ethanolinjektion (PEI/PAI), die irreversible Elektroporation (IRE), sowie die Laser- und Kryo-Ablation sollen nicht zur Therapie von HCCs genutzt werden, die für eine Resektion oder Thermoablation mit RFA/MWA geeignet sind. Die Anzahl der klinischen Studien zur IRE, Laser und Kryoablation ist aktuell noch sehr gering. Die IRE hat durch den geringen thermischen Effekt einen potenziellen Vorteil für die Therapie von HCC nah zu den Gallenwegen. Dennoch liegen aktuell wenige Daten mit

suffizienter Patientenzahl oder langen Überlebensdaten vor. Die lokale Rezidivrate nach IRE ist für HCC >2,5 cm deutlich höher als nach Behandlung mit RFA, MWA oder Resektion [282], [283], [284].

Die PEI sollte nicht mehr eingesetzt werden. Gemäß der "European Association for the Study of the Liver" aus dem Jahr 2001 wurde die PEI als Standard zur Therapie inoperabler Patienten bzw. irresektabler HCCs empfohlen [285]. In der Folge erschienen mehrere RCTs zum Vergleich von RFA und PEI zur Therapie kleiner HCCs [286], [287], [288], [289], [290]. Insgesamt war in den Studien die RFA der PEI deutlich überlegen. Es zeigte sich aber auch, dass die ausreichende lokale Tumorkontrolle vom Tumordurchmesser abhängig ist. So steigt die lokale Rezidivrate von 4% im ersten Jahr bei HCCs kleiner 2 cm auf 13% bei HCCs zwischen 3-4 cm [287]. Lencioni et al. zeigten in einer randomisierten, kontrollierten Studie, dass die RFA (n = 52) der PEI (n = 50) bzgl. des rezidivfreien Überlebens überlegen ist [283]. Im Vergleich zur PEI generiert die RFA besser reproduzierbare und vorhersagbare Koagulationsnekrosen. Zusätzlich benötigt die RFA deutlich weniger Interventionen zur kompletten Tumorablation als die PEI [282].

Vergleichende Literatur der interventionellen Therapie s. Anhang (Tabelle 14: Vergleichende Studien Resektion versus Ablation bei HCC < 3 cm, S.159, Tabelle 15: Vergleichsstudien Thermoablation versus Resektion für bis zu drei HCC-Herde mit maximal 3cm, S. 160, Tabelle 16: HCC ≤ 5 cm: Vergleich Resektion vs. Thermoablation, S. 161).

| 3.58                          | Evidenzbasierte Empfehlung  | geprüft 2023 |
|-------------------------------|---|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>A</b>   | Bei Patienten mit erhaltener Leberfunktion und gering- oder mäßiggradiger portaler Hypertension soll, bei einem HCC-Herd > 3 cm und < 5 cm, vor einer Thermoablation chemoembolisiert werden. |              |
| Level of Evidence<br><b>2</b> | [291], [292], [293]   |              |
|                               | Starker Konsens   |              |

Wie schon mehrfach histopathologisch nachgewiesen, so konnte auch Fukutomi et al. eine deutliche weitere periläsionale Tumorzellaussaat bei HCC > 3 cm und < 5 cm im Vergleich zu Tumoren ≤ 3 cm nachweisen [294]. Um für diese Situation ein größeres Ablationsareal einschließlich größeren Sicherheitsabstands zu erzielen, soll der Effekt der Thermoablation durch eine vorherige TACE verstärkt werden. Dabei konnten bisher über 200 Studien den synergistischen Effekt beider ablativer Verfahren bestätigen (Auswahl der letzten Jahre s. Anhang Tabelle: TACE plus Thermoablation bis ca. 5 cm und > 5 cm bis <7 cm).

Die partikelverstärkte TACE führt dabei zu einer verminderten oder vollständigen Devaskularisation des Tumors und seiner Umgebung, was eine zeitnahe Thermoablation in ihrer Wirkung deutlich verstärkt. Hierdurch lassen sich Koagulationszonen sogar bis 7 cm Durchmesser erzielen, sodass bei irresektablen Patienten mit CHILD-A- und CHILD-B-Zirrhose mit adäquater Leberfunktion und nur gering- oder mäßiggradiger portaler Hypertension (Bilirubin < 2 mg/dl; keine Splenomegalie, Thrombozyten >

100.000) in Einzelfällen eine Thermoablation für die Behandlung von HCC > 5 cm und < 7 cm durchgeführt werden kann. Mit verschiedenen Behandlungsprotokollen sind so vergleichbare 5-Jahres-Überlebensraten bis über 70 % erreicht worden (s. Anhang Tabelle: [Tabelle 14](#)).

Synergistische Wirkungen berichteten auch Smolock et al. über die Kombination TACE und MWA für die Therapie von HCC bis 5cm [\[295\]](#). Patienten mit HCC zwischen 3 und 5 cm, die mit TACE-Monotherapie oder Kombination TACE + MWA an einer einzigen Institution zwischen 2007 und 2016 behandelt wurden, wurden retrospektiv untersucht. Das Ansprechen auf die Behandlung wurde tumorweise anhand von mRECIST-Kriterien bewertet, wobei das primäre Ergebnis die lokale Tumorprogression (LTP) war. Im Vergleich zur TACE-Monotherapie zeigte die Kombinationstherapie TACE + MWA eine niedrigere Rate von LTP (34,8 % vs. 62,5 %,  $p = 0,11$ ) als auch eine höhere vollständige Ansprechrate (65,2 % vs. 37,5 %;  $p = 0,12$ ). Die Zeit bis zum LTP (22,3 Monate vs. 4,2 Monate;  $p = 0,001$ ) war in der TACE + MWA-Gruppe signifikant länger als bei der TACE-Monotherapie. Die Kombinationstherapie mit TACE und Mikrowellenablation verbessert die lokale Kontrolle und erhöht die Zeit bis zum LTP für 3-5 cm HCC. Der optimale Zeitabstand zwischen Chemoembolisation und Thermoablation sollte 1-2 Wochen betragen. Auch kürzere Intervalle bis hin zur einzeitigen Kombinationstherapie wurden als sicher und effektiv beschrieben [\[296\]](#). Der Patient sollte nach Durchführung der Chemoembolisation im interdisziplinären Tumorboard wieder vorgestellt werden.

### 3.4.2.2 Transarterielle Chemoembolisation (TACE)

| 3.59                          | Evidenzbasierte Empfehlung  | geprüft 2023 |
|-------------------------------|---|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>A</b>   | Die TACE soll Patienten mit HCC im intermediären Stadium angeboten werden, wenn keine kurativen Therapieoptionen vorliegen. |              |
| Level of Evidence<br><b>2</b> | <a href="#">[297]</a> , <a href="#">[298]</a>   |              |
|                               | Starker Konsens   |              |
| 3.60                          | Evidenzbasiertes Statement  | geprüft 2023 |
| Level of Evidence<br><b>2</b> | Die TACE setzt eine erhaltene Leberfunktion voraus.   |              |
|                               | <a href="#">[299]</a>   |              |
|                               | Starker Konsens   |              |

|             |  |                     |
|-------------|--|---------------------|
| <b>3.61</b> | <b>Konsensbasierte Empfehlung</b>  | <b>geprüft 2023</b> |
| <b>EK</b>   | Die TACE soll dem Vaskularisationsmuster der Tumorherde angepasst werden und so selektiv wie möglich erfolgen. |                     |
|             | Starker Konsens  |                     |

|                               |  |                     |
|-------------------------------|--|---------------------|
| <b>3.62</b>                   | <b>Evidenzbasiertes Statement</b>  | <b>geprüft 2023</b> |
| Level of Evidence<br><b>2</b> | Konventionelle TACE und Drug-eluting-TACE können als gleichwertige Verfahren angesehen werden. |                     |
|                               | <a href="#">[298]</a> , <a href="#">[299]</a>  |                     |
|                               | Starker Konsens  |                     |

|             |   |                     |
|-------------|---|---------------------|
| <b>3.63</b> | <b>Konsensbasierte Empfehlung</b>   | <b>geprüft 2023</b> |
| <b>EK</b>   | Die TACE sollte mehrfach durchgeführt werden, solange ein Ansprechen hierauf nachweisbar ist (CR, PR nach mRECIST) und behandelbare hypervaskularisierte Tumoranteile verbleiben. |                     |
|             | Starker Konsens   |                     |

|             |  |                     |
|-------------|--|---------------------|
| <b>3.64</b> | <b>Konsensbasierte Empfehlung</b>  | <b>geprüft 2023</b> |
| <b>EK</b>   | Die Indikation zur Fortführung der TACE soll nach zwei Behandlungszyklen im Tumorboard überprüft werden. |                     |
|             | Konsens  |                     |

Die TACE ist indiziert bei Patienten im BCLC B-Stadium mit multinodulärem oder großem HCC, wenn keine potenziell kurativen Therapieoptionen vorliegen und nach Ausschluss von Kontraindikationen. Kontraindikationen sind:

- fortgeschrittenes Erkrankungsstadium mit tumorbedingten Symptomen und Reduktion des Allgemeinzustandes (ECOG  $\geq$  2)
- dekompenzierte Lebererkrankung (Child-Pugh C) oder hohe Tumorlast und reduzierte Leberfunktion (Child-Pugh B  $>$  7)
- gesicherte prognoserelevante extrahepatische Metastasierung
- Komplette Pfortaderthrombose oder komplette hepatofugale Pfortaderperfusion
- hypovaskularisiertes HCC in CT oder MRT

- relative Kontraindikation: makroskopische Tumorinvasion der Vena portae, des rechten/linken großen portalen Hauptstammes oder großer Lebervenen in kontrastangehobenem CT, MRT oder US

Ebenso ist die TACE eine Therapieoption für Patienten in den BCLC-Stadien 0 und A, sofern potenziell kurative Verfahren wie Ablation und Resektion nicht möglich sind. Ggf. kann auch eine Kombination der TACE mit der Ablation erfolgen. Die TACE ist eine mögliche Therapieoption für Patienten, die nach adäquater Aufklärung andere Therapieoptionen nicht wünschen.

Retrospektive Analysen ergaben Hinweise darauf, dass die Ergebnisse der TACE im Hinblick auf Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben verbessert werden können, wenn bei der Indikationsstellung innerhalb der Kriterien des BCLC B-Stadiums eine weitere Differenzierung vorgenommen wird. Hierbei sind insbesondere die Größe und Anzahl der Tumorherde sowie der Schweregrad der Leberfunktionsstörung von Bedeutung.

Die Vaskularisation der Tumorherde spielt eine wichtige Rolle im Hinblick auf die Ergebnisse der TACE. Eine arterielle Hypervaskularisation, eine selektive arterielle Tumorversorgung über einzelne Feeder und Pseudoenkapsulation lassen bessere Ergebnisse erwarten, als dies bei gering vaskularisierten und diffus arteriell versorgten Tumoren der Fall ist. Auch Tumorherde an der „Wasserscheide“ zwischen den arteriellen Versorgungsterritorien stellen erhöhte Anforderungen an die interventionelle Behandlungstechnik. Dies beinhaltet eine hochwertige intraprozedurale Bildgebung, ggf. auch mit Cone Beam CT unter arterieller Perfusion zur Klärung der selektiven Vaskularisation.

Die Wirksamkeit der TACE ist umso besser und nebenwirkungsärmer, je selektiver die transarterielle Therapie erfolgt und je ausgeprägter und umfassender der devaskularisierende Effekt der Embolisationsmaßnahmen ist. Bei Vorliegen einer Tumorinvasion in die Vena portae, den rechten oder linken Pfortaderhauptstamm und in große Lebervenen kann von Behandlungen mit einer TACE keine Verbesserung der Prognose erwartet werden.

Grundsätzlich besteht im Rahmen der TACE das Risiko einer regionalen Lebernekrose, insbesondere wenn in diesem Gebiet eine portale Perfusion fehlt. Der Lebernekrose kann eine funktionelle Dekompensation folgen. Liegen aber nur segmentale portale Tumorinvasionen vor und bestehen bezüglich der selektiven arteriellen Devaskularisation günstige Voraussetzungen mit segmentaler oder subsegmentaler Durchführung der TACE, kann diese effizient und nebenwirkungsarm erfolgen.

Vor, während und nach TACE soll eine adaptierte supportive Therapie durchgeführt werden. Hierzu sind eine ausreichende Analgesie, Antiemetese, Hydratation, ggf. Antibiose erforderlich.

Konventionelle Lipiodol-TACE und Drug-eluting Bead TACE können als annähernd gleichwertige Verfahren in Abhängigkeit vom individuellen Risikoprofil und der Präferenz des Behandlers eingesetzt werden (s. Anhang S.157). Durch Drug-eluting Bead TACE können Nebeneffekte des Doxorubicins gemindert werden. Daher kann bei Patienten die diesbezüglich besondere Risiken aufweisen, eine Bevorzugung dieser Behandlungstechnik erwogen werden. Bisher konnte kein Nachweis erbracht werden, dass sich die Überlebensprognose der Patienten durch Drug-eluting Bead TACE im Vergleich zur konventionellen TACE verbessern lässt.

Zur TACE sollten Antrazykline (Doxorubicin, Epirubicin) oder Platinderivate verwendet werden [300]. Auch die Verwendung von Mitomycin C ist möglich. Bei Verwendung von Doxorubicin darf aufgrund kardiotoxischer Nebeneffekte eine kumulative Dosis von 450 mg/m<sup>2</sup> nicht überschritten werden.

Alleinige Embolisierungen können nicht generell empfohlen werden, sind aber auch wirksam. Dies wurde insbesondere in der Studie von Llovet et al. gezeigt [301]. Für alleinige Chemolipiodolisation und alleinige intraarterielle Chemotherapie konnte bisher keine ausreichende Wirksamkeit nachgewiesen werden. In kleineren Fallserien wurden Kombinationen verschiedener Zytostatika bei fortgeschrittenem HCC mit inhomogenen Ergebnissen eingesetzt.

Da die TACE im Regelfall bei Patienten im BCLC B-Stadium mit multiplen und/oder großen Tumorherden indiziert wird, muss diese ggf. mehrfach durchgeführt werden um eine komplette Devaskularisation aller Tumorherde zu erreichen. Ziel ist die komplette Devaskularisation aller Tumorherde unter weitgehender Schonung des nicht betroffenen Leberparenchyms. Dies erfordert zahlreiche selektive und superselektive Katheterisierungen unter Verwendung von Mikrokathetern und mitunter aufwändiger intraprozeduraler Diagnostik. Die in einer Therapiesitzung applizierten Mengen von Embolisaten und Zytostatika sind limitiert, um Nebenwirkungen zu begrenzen und Komplikationen zu vermeiden. Insbesondere Lipiodol sollte nicht in Mengen von mehr als 10-15 ml appliziert werden.

Eine postinterventionelle Verlaufskontrolle sollte innerhalb 4 - 12 Wochen nach TACE erfolgen. Hierzu ist ein adäquates Restaging mit kontrastangehobener biphasisch arteriell und portalvenös kontrastierter CT oder MRT erforderlich mit anschließender Remissionsbeurteilung nach den mRECIST-Kriterien. Für mRECIST-Kriterien konnte an dieser Stelle nachgewiesen werden, dass die Ergebnisse der Beurteilung mit der Prognose korrelieren.

Bei konventioneller TACE ist im Regelfall auch eine native CT der Leber 1-3 Tage nach der Behandlung erforderlich, um das Ergebnis hinsichtlich der Einlagerung des Embolisats Lipiodol in die gewünschte Zielregion aber auch in unerwünschte andere Gebiete zu überprüfen.

Eine Neubewertung der Therapieoptionen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz sollte in folgenden Situationen erfolgen:

- regelhaft nach 2 TACE
- bei zunehmender Obliteration der tumorversorgenden arteriellen Gefäße und damit fehlendem arteriellen Zugang zum Tumor
- bei Erreichen einer kumulativen Dosis Doxorubicin von 450 mg/m<sup>2</sup>
- bei Auftreten von Kontraindikationen, wie z.B. signifikanter Verschlechterung der Leberfunktion, extrahepatischer Metastasierung, Tumorinvasion großer portaler oder hepatischer Venen, Verschlechterung des Allgemeinzustandes der Patienten mit tumorbedingten Symptomen (ECOG  $\geq$  2).

Ergänzende Literatur s. Anhang (Tabelle 18: Prospektiv randomisierte Vergleichsstudien bei Patienten mit HCC mit Nachweis eines Überlebensvorteils durch TACE versus supportive Therapie (BSC), S. 163,

Tabelle 19: Vergleichstudien konventioneller TACE und supportiver Therapie, S. 164, Tabelle 20: Ergebnisse konventioneller TACE bei HCC mit Infiltration portaler Venen definierter Ebenen., S. 165, Tabelle 21: Ergebnisse prospektiv randomisierter

Vergleichsstudien konventioneller TACE und DE TACE bei HCC., S. 165, Tabelle 22: Ergebnisse retrospektiver Vergleichsstudien konventionelle TACE und DE TACE bei HCC., S. 166,

Tabelle 23: Metaanalysen zum Vergleich konventioneller TACE und DE TACE bei HCC., S. 167)

### 3.4.2.3 Transarterielle Radioembolisation (TARE)

| 3.65                          | Evidenzbasierte Empfehlung  | geprüft 2023 |
|-------------------------------|---|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>0</b>   | Die TARE kann nach Beschluss des Tumorboards bei Patienten mit erhaltener Leberfunktion im intermediären HCC-Stadium anstelle einer TACE eingesetzt werden. |              |
| Level of Evidence<br><b>2</b> | <a href="#">[302]</a> , <a href="#">[303]</a> , <a href="#">[304]</a> , <a href="#">[305]</a>   |              |
|                               | Starker Konsens   |              |

Die Möglichkeit zur Durchführung einer transarteriellen Therapie bei HCC ist von der Perfusion, der Anzahl und Größe der HCC-Herde abhängig. Prinzipiell gibt es aktuell einige Studien, die eine Vergleichbarkeit der TARE mit der TACE belegen – jedoch keine Überlegenheit eines der beiden Verfahren herausarbeiten konnten [\[306\]](#), [\[307\]](#).

In einer Phase-II-Studie (Patientenzahl für intraarterielle Therapie = 54), in der die Chemoembolisation (cTACE, n = 21) mit der TARE (n = 24) verglichen wurde, war die mediane Zeit bis zur Progression (TTP) in der TARE Gruppe (TTP > 26 Monate) signifikant besser, als in der cTACE Gruppe (TTP 6,8 Monate; p = 0,0012), das mediane Überleben, zensiert bei Lebertransplantation, lag jedoch in der TARE-Gruppe bei 18,6 Monaten und in der TACE-Gruppe bei 17,7 Monaten (p = 0,99) [\[216\]](#). In einer 2017 publizierten Metaanalyse, welche insgesamt 3 randomisiert kontrollierte Studien (konventionelle TACE vs. TARE bei HCC) [\[6-8\]](#) inkludierte (n= 215 (110 TARE, 105 TACE) [\[307\]](#), konnte weder ein Unterschied im Überleben (HR: 0,92, p = 0,68) noch im Hinblick auf ein Auftreten schwerwiegender, unerwünschter Ereignisse (HR: 0,45, p = 0,48) festgestellt werden [\[307\]](#). Eine weitere, von Pitton et al. publizierte Studie, die randomisiert DEB-TACE mit TARE verglichen hat, konnte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Effekt im Überleben (n=24 (12 DEB-TACE, 12 TARE) HR: 1,05; p = 0,93) nachweisen [\[308\]](#).

Lobo et al. [\[309\]](#), untersuchte die verfügbare Evidenz zum Vergleich der klinischen Ergebnisse nach TARE und TACE für inoperable HCCs (n = 553 (269 TARE, 284 TACE), wobei kein Unterschied im Überleben von bis zu 4 Jahren zwischen den beiden Gruppen (HR: 1,06; p = 0,567) nachweisbar war. Bei vergleichbaren Überlebensdaten wurde von Salem et al. [\[310\]](#), jedoch für TARE im Vergleich zu TACE eine höhere Lebensqualität und von Kolligs et al. [\[306\]](#), die Vergleichbarkeit einer single session TARE mit 3,4 TACE bei den eingeschlossenen HCC-Patienten beschrieben.

In einer retrospektiven Multicenter-Analyse an 325 HCC Patienten zeigten Sangro et al., dass therapie-naive und vorthapierte (OP, TACE oder RFA) HCC-Patienten, nach

der TARE vergleichbare Überlebenszeiten aufzeigen: BCLC A: 22,1 (15,1-45,9) vs. 30,9 Monate (19,6-46,8);  $p = 0,243$ ; BCLC B: 18,4 (11,2-19,4) vs. 22,8 Monate (10,9-34,2);  $p = 0,815$ ; und BCLC C: 8,8 (7,1-10,8) vs. 10,8 Monate (7,7-12,6);  $p = 0,976$  [311]. Des Weiteren, konnte Jonson et al. [312], in seiner retrospektiven Auswertung von 40 Patienten belegen, dass bei Patienten, bei denen sich trotz TACE ein Progress einstellte oder eine Pfortaderthrombose entstand, die TARE sicher und mit gutem Erfolg durchgeführt werden konnte (41% complete response, 19 % partial response, 7 % stable disease und 33 % progressive disease). Das mediane progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben lagen bei 90 und 257 Tagen.

Mehrere Studien belegen die Wirksamkeit, sowie die Sicherheit der TARE bei Patienten mit Pfortader(teil-)thrombosen [313], [314], [315], [316], [317]. Allen Studien gemeinsam war, dass Patienten - unabhängig vom BCLC-Stadium - ein signifikant schlechteres Überleben bei Vorliegen einer Pfortaderthrombose hatten. Allerdings kann die transarterielle Therapie ohne schwere Nebenwirkungen durchgeführt werden. Ein Vergleich zwischen unterschiedlichen Modalitäten der Anwendung einer Radiotherapie bei Patienten mit Pfortaderthrombose erfolgte im Rahmen einer Metaanalyse mit 2513 Patienten. Diese Analyse konnte zeigen, dass sich die unterschiedlichen Strahlenbehandlungen statisch nicht signifikant voneinander im gepoolten 1-Jahres-Überleben unterscheiden: 3-dimensionale konforme Radiotherapie (3DCRT) 43,8 %, TARE 46,5 % und stereotaktischen Radiotherapie (SBRT) 48,5 % [318].

Neuere Studien weisen darauf hin, dass eine personalisierte Dosimetrie das therapeutische Ergebnis einer TARE verbessert [319], [320]. Eine randomisierte kontrollierte Studie bei lokal fortgeschrittenem hepatozellulärem Karzinom (mindestens eine Läsion > 7cm) zeigte ein OS von 26,7 Monaten bei personalisierter Dosimetrie ( $n=31$ ) vs. 10,7 Monaten bei Standarddosimetrie ( $n=29$ ) ( $p<0,01$ ) [321]. Eine weitere retrospektive, multizentrische, einarmige Studie ( $n=162$ ) zeigte einen Vorteil bei singulären Tumoren, die selektiv behandelt wurden, mit einer ORR von 88,3% und einem 3-Jahres-Gesamtüberleben von 86,6% [322]. Von diesen Studien wird die Durchführung der TARE als personalisierter Behandlungsansatz mit klaren Zieldosierungen empfohlen.

Ergänzende Literatur S. Anhang (Tabelle 24: Literaturübersicht zur TARE, S. 168)

Neben den Vergleichen zwischen TARE und TACE gab es auch verschiedene Studien, die einen Vergleich zwischen TARE und Sorafenib durchführten. In der SARAH-Studie erfolgte der Vergleich von 237 Patienten mit TARE und 222 Patienten mit Sorafenib [323]. Einschlusskriterien waren u.a. ECOG PS 0 - 1, Child-Pugh  $\leq$  B7 und entweder (i) lokal fortgeschrittenes HCC, (ii) Rezidiv eines zuvor erfolgreich therapierten HCC ohne Möglichkeit einer Resektion, Lebertransplantation bzw. Thermoablation oder (iii) HCC mit 2 nicht erfolgreichen Versuchen einer TACE. Der Unterschied im medianen Gesamtüberleben war statistisch nicht signifikant mit 8,0 Monaten im TARE-Arm und 9,9 Monaten im Sorafenib-Arm. Die Anzahl von Patienten mit mindestens einer behandlungsassoziierten Nebenwirkung  $\geq$  Grad 3 war im TARE-Arm niedriger mit 41% gegenüber dem Sorafenib-Arm mit 63%. Eine Analyse der Lebensqualität mit dem E-ORTC QLQ-C30 Fragebogen ergab für den TARE-Arm ein signifikant besseres Ergebnis für den globalen Gesundheitsstatus. Anzumerken ist allerdings, dass im TARE-Arm 53 der 237 Patienten keine TARE erhalten haben, davon wurden 26 mit Sorafenib behandelt. Zusätzlich wurden 52 Patienten im TARE-Arm nach Progress mit Sorafenib behandelt, während lediglich 2 Patienten aus dem Sorafenib-Arm eine TARE nach Progress erhalten haben. Die Zeit bis zur Progression der Tumorerkrankung im Bereich

der Leber war für die TARE signifikant länger, allerdings konnte dies nicht mit einer Verlängerung des Gesamtüberlebens assoziiert werden.

In der SIRveNIB-Studie wurden Patienten mit BCLC B oder C, ECOG PS 0 – 1, Child-Pugh  $\leq$  B7 und HCC-Läsionen  $\geq$  10 mm ohne Möglichkeit einer Resektion, Lebertransplantation oder lokal ablativer Therapie eingeschlossen [324]. Die Studie wurde an 15 Zentren im asiatisch-pazifischen Raum mit insgesamt 360 Patienten durchgeführt. Im TARE-Arm erhielten 52 von 182 Patienten keine TARE. Der Unterschied im medianen Gesamtüberleben war statistisch nicht signifikant und betrug in der TARE-Gruppe 8,8 Monate und in der Sorafenib-Gruppe 10,0 Monate. Weniger Patienten in der TARE-Gruppe zeigten Nebenwirkungen Grad 3 oder höher (28% vs. 51%). Ein erheblicher „cross-over“ von Sorafenib in der TARE-Gruppe wie bei der SARAH-Studie wurde für SIRveNIB nicht berichtet, allerdings fehlen bei ca. 50% der Patienten in jedem Arm Angaben über eine mögliche Folgetherapie.

In beiden Studien, SARAH und SIRveNIB zeigte der Sorafenib-Arm ein deutlich schlechteres Überleben als in den beiden aktuellsten Phase-III-Studien zur Systemtherapie. Für weitere Informationen zur Systemtherapie, s. Kapitel 3.5. Systemtherapie.

### 3.4.3 Stereotaxie

| 3.66                          | Evidenzbasierte Empfehlung   | modifiziert 2023 |
|-------------------------------|--|------------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>B</b>   | Eine Hochpräzisionsradiotherapie (Stereotactic Body Radiotherapy; SBRT) sollte geprüft werden, wenn andere lokale Therapieverfahren nicht oder nur mit Einschränkungen möglich sind. |                  |
| Level of Evidence<br><b>2</b> | 2: 88% Zustimmung (84% Zustimmung unter Mitberechnung der Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten)  |                  |
|                               | Konsens  |                  |

Modernen Strahlentherapie-Techniken wie vor allem die bildgeführte und adaptive Strahlentherapie (IGRT, ART), Körperstereotaxie (Stereotactic Body Radiotherapy, SBRT) und darüber hinaus die Protonentherapie sowie die interstitielle Brachytherapie sind hochkonformale Dosisverteilungen und damit die Verabreichung von sehr hohen und ablativen Dosen mit gleichzeitiger Schonung von Risikoorganen möglich. Dadurch kann das Risiko einer strahleninduzierten Lebererkrankung (RILD, radiation-induced liver disease) und von Nebenwirkungen an kritischen Nachbarorganen wie Magen, Duodenum, Dünndarm und Kolon deutlich reduziert werden. Durch diese Entwicklungen kann die SBRT zunehmend für inoperable HCC und zum Bridging im Rahmen der Transplantation eingesetzt werden.

Die inzwischen vorliegenden Daten haben zu einer Aufnahme der Strahlentherapie in die Leitlinien der European Society for Medical Oncology (ESMO), NCCN, der Asian-Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) und der Korean Liver Cancer Association geführt [325], [325], [326].

Eine Metaanalyse mit systematischem Review zum Vergleich der SBRT mit der RFA identifizierte sechs Studien, drei BCLC-Faktor-gematcht und drei ungematcht [327].

mit 1241 Patienten mit RFA und 866 Patienten mit SBRT. In den gematchten Studien hatten Patienten, die mit einer SBRT behandelt wurden, ein vergleichbares Überleben (HR 0,89; 95% CI 0,74-1,08;  $p = 0,24$ ) und eine signifikant bessere Lokalkontrolle (HR 0,39; 95% CI 0,30-0,51;  $p < 0,001$ ). Schlussfolgernd ergab sich bei adäquatem Matching der BCLC-Faktoren in der Summe ein äquivalentes Überleben und eine bessere Lokalkontrolle nach SBRT im Vergleich zur RFA. Eine weitere 2023 publizierte Metaanalyse zum Vergleich der RFA und SBRT von Rim und Kollegen [328], kommt zu ähnlichen Werten für die OR hinsichtlich der lokalen Kontrolle zugunsten der SBRT (0.452 (95% CI: 0.362-0.565,  $p < 0.001$ ) und ohne einen statistisch signifikanten Unterschied beim Gesamtüberleben (1.253 (95% CI: 0.920-1.707,  $p = 0.153$ ).

In der prospektive randomisierten NRG/RTOG 1112 Studie, (Phase 3) wurde die SBRT mit begleitender Sorafenib-Therapie mit der alleinigen Sorafenib-Behandlung verglichen hatte [329]. Eingeschlossen wurden 197 Patienten mit einem HCC, das entweder nicht geeignet war für eine RFA, TACE oder Resektion oder ein Rezidiv nach einem der genannten Verfahren. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben. Der kumulative Durchmesser aller Läsionen (maximal 5) durfte 20 cm nicht überschreiten. Das mediane Gesamtüberleben lag in Kombinationsarm aus SBRT und Sorafenib bei 15,8 Monaten (90 % Konfidenzintervall 11,4 - 19,2) und im Standardarm bei 12,3 Monaten (10,6 - 14,3,). In der multivariaten Analyse war die Kombinationsbehandlung mit SBRT und Sorafenib mit einem signifikant längeren Gesamtüberleben (HR 0,72, 95% CI 0,52-0,99) und progressionsfreien Überleben (9,2 versus 5,5 Monate,  $p=0,0001$ ) assoziiert. Hinsichtlich der drittgradigen Nebenwirkungen ergaben sich keine Unterschiede zwischen beiden Therapiearmen. Zu erwähnen ist jedoch, dass sich die systemtherapeutische Standardtherapie in der Behandlung des HCC zwischenzeitlich verändert hat.

Eine weitere Metaanalyse von 37 Studien berichtete speziell über Patienten mit Portalvenenthrombose, die entweder mit einer SBRT, einer 3D-konformalen Radiotherapie (3D-CRT) oder einer TARE behandelt wurden. Die Studien schlossen 208 Patienten mit SBRT, 1903 Patienten mit 3D-CRT und 402 Patienten mit TARE ein, 88 % der Patienten hatten eine Thrombose des Portalvenenstammes. Die medianen Überlebensraten für SBRT, 3D-CRT und TARE lagen bei 14 Monaten, 11,6 Monaten und 9,5 Monaten ( $p > 0,05$ ). Die Lokalkontrollraten lagen dabei bei 86,9 %, 82,8 % und 57,5 % ( $p < 0,001$ ), auch die Ansprechraten waren für die perkutane Radiotherapie (SBRT und 3D-CRT) höher als für die TARE. Die Verträglichkeit war dabei für die SBRT besser (keine Grad  $\geq 3$  Toxizitäten) als für die 3D-CRT (3 Fälle mit Grad  $\geq 3$ ) [330].

Der Vergleich zwischen TACE und SBRT für BCLC-Stadium B und C Patienten ohne Portalvenenthrombose wurde in einer Propensity-Score-Analyse bei Patienten mit 1 bis 2 Tumoren durchgeführt und fand eine 2-Jahres-Lokalkontrollrate von 91 % nach SBRT gegenüber 23 % nach TACE, doch gab es keinen Unterschied hinsichtlich des Überlebens zwischen SBRT und TACE [331]. In einer prospektiven nicht-randomisierten Beobachtungsstudie ("HERACLES"), wurde die TACE mit der SBRT verglichen. Dabei lag die kumulative Inzidenz einer lokalen Progression nach 1, 2- und 3 Jahren bei 6 %, 6 % und 6 % nach der SBRT und bei 28 %, 39 % und 65 % nach TACE ( $p = 0,02$ ). Die Lebensqualität war nach der SBRT nicht eingeschränkt und das Risiko für drittgradige Nebenwirkungen gering [332]. Bei der Durchführung der SBRT sollten Qualitätskriterien wie z.B. der "DEGRO AG Stereotaxie" berücksichtigt werden [333].

### Protonentherapie

Die Protonentherapie kann wegen der fehlenden Austrittsdosis von Protonen (Bragg-Peak) nach dem Erreichen des Zielvolumens eine gute Schonung normalen Lebergewebes physikalisch erleichtern. Daten von mehr als 500 Patienten aus prospektiven und retrospektiven Studien [334] [335], [336], [337], [338], [339], [340], [341], berichten hohe Lokalkontrollraten auch bei großen HCC-Läsionen. Ob die Protonentherapie wirklich äquivalent oder überlegen gegenüber der SBRT für die lokale Tumorkontrolle ist, muss derzeit noch unbeantwortet bleiben, da keine randomisierten Studien vorliegt. Darüber hinaus ist eine Protonentherapie derzeit nur an wenigen Zentren verfügbar.

### Interstitielle Brachytherapie

Insgesamt lässt sich aus der Literatur zur interstitiellen Brachytherapie bisher keine allgemeine Empfehlung ableiten, sie kommt bisher in nur wenigen Zentren zum Einsatz [342] [343], [344]. Durch eine interstitielle Brachytherapie können HCCs im Sinne einer lokal ablativen Strategie behandelt werden, und die Therapie wird nach invasiver Katheteranlage in typischer Weise in einer einzigen Sitzung durchgeführt. Die interstitielle Brachytherapie kann insbesondere bei größeren HCCs oder bei HCCs an Lokalisationen, welche für eine thermische Ablation schlecht zugänglich sind (Zentral; in der Nähe zu großen Gefäßen oder Risikoorganen) eingesetzt werden. Zu den Vorteilen gehören eine genaue Planung der Ablation und Toxizität auf der Grundlage einer sehr präzisen Bestrahlungsplanung und einer Abschätzung der Dosisexposition der Risikoorgane. Eine randomisierte Phase 2 Studie zeigte außerdem bessere lokale Kontrollraten im Vergleich zur TACE [343].

### SBRT nach TACE

Kürzlich publizierten Comito et al. eine randomisierte monozentrische Phase III-Studie, die bei Patienten mit inkompletter Remission nach einem Zyklus TA(C)E eine alleinige weitere TA(C)E mit der Kombination aus TA(C)E und stereotaktischer Radiotherapie verglich [345]. Die Rekrutierung wurde bei vorzeitigem Erreichen der erforderlichen Events nach Rekrutierung von 41 der geplanten 50 Patienten beendet. Etwa die Hälfte der Patienten hatte bereits vor Studieneinschluss eine lokale Therapie der Leber erhalten. Die lokale Tumorkontrolle (primärer Endpunkt) wurde durch die zusätzliche stereotaktische Radiotherapie signifikant verbessert (Median nicht erreicht vs. 8 Monate; HR 0,15;  $p = 0,0002$ ). Auch das progressionsfreie Überleben wurde signifikant verbessert (median 9 vs. 4 Monate; HR 0,43;  $p = 0,016$ ). Dahingegen zeigten sich hinsichtlich des distanten rezidivfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens keine signifikanten Unterschiede. Die Toxizität war in beiden Armen vergleichbar, es trat lediglich eine Grad 3-Toxizität auf (Sepsis im TA(C)E-Arm).

Die Kombination aus zwei Zyklen DEB-TACE gefolgt von einer stereotaktischen Radiotherapie wurde kürzlich in einer einarmigen monozentrischen Phase II-Studie mit 31 Patienten mit einem solitären HCC mit einer Größe von 4-7 cm untersucht [346]. Alle Patienten waren nicht für eine Resektion oder Transplantation geeignet. Alle Patienten erhielten zwei DEB-TACE innerhalb von 4 Wochen, gefolgt von einer stereotaktischen Radiotherapie nach 1-2 Wochen. Die Ansprechrate nach mRECIST lag bei 91 %, 63 % der Patienten wiesen eine komplette Remission auf. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 35 Monate, das mediane Gesamtüberleben war noch nicht erreicht. Zwei Patienten mit bekannten Ösophagusvarizen und vorangegangenen Blutungsergebnissen verstarben an Varizenblutungen. Drei Patienten wiesen eine Verschlechterung des Child-Pugh-Stadiums um  $\geq 2$  Punkte auf, einer hiervon mit einer Blutung mit konsekutivem Leberversagen auf.

Eine randomisiert-kontrollierte Studie aus Südkorea randomisierte 90 Patienten mit HCC und Makrogefäßinvasion in eine Behandlung mit Sorafenib 400 mg 2x tgl. oder eine Kombination aus TACE (alle 6 Wochen bis zum Progress) und einer perkutanen Radiotherapie mit 45 Gy in 2,5-3 Gy Einzeldosis [347]. Radiotherapie wurde innerhalb von 3 Wochen nach der ersten TACE-Sitzung begonnen. Der mediane Tumordurchmesser betrug 9,3 cm. Das progressionsfreie Überleben nach 12 Wochen (primärer Endpunkt) betrug 86,7% im Kombinationsarm vs. 34,3% im Sorafenib-Arm ( $p < 0,001$ ). Ebenso zeigten sich signifikante Vorteile hinsichtlich des radiologischen Ansprechens (28,9% vs. 4,4%;  $p = 0,002$ ), der Zeit bis zum Progress (31,0 Wochen vs. 11,7 Wochen; HR 0,28;  $p < 0,001$ ), sowie des Gesamtüberlebens (median 55 vs. 43 Wochen; HR 0,61;  $p = 0,04$ ) im Kombinationsarm. Hinsichtlich der Toxizität zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

In einer Metaanalyse verglichen Huo und Eslick die Kombination aus TACE und Radiotherapie mit der alleinigen TACE. Insgesamt wurden 25 Studien, hiervon 11 RCTs, mit 2577 Patienten in die Analyse eingeschlossen. In 18 von 25 Studien wurden Patienten mit Portalvenenthrombose eingeschlossen [348]. Die Durchführung der TACE und Radiotherapie in den eingeschlossenen Studien war heterogen und die Qualität der Studien insgesamt mäßig. Statistisch bestand hinsichtlich einiger Endpunkte Anhalt für einen Publikationsbias. Das mediane Gesamtüberleben betrug in der Kombinationsgruppe 22,7 Monate und in der alleinigen TACE-Gruppe 13,5 Monate ( $p < 0,001$ ). Dieser Vorteil war konsistent über alle Zeitpunkte unabhängig von der Art der Studie und der Bestrahlungstechnik vorhanden. Gleiches galt für die signifikante Verbesserung der radiologischen Ansprechrate in der Kombinationsgruppe. Das Risiko für Magen- und Duodenalulzera, sowie einen Anstieg der Alaninamintransferase oder des Gesamtbilirubins war in der Kombinationsgruppe signifikant erhöht.

### 3.4.4 Nachsorge und Erfolgskontrolle

|           |   |              |
|-----------|---|--------------|
| 3.67      | <b>Konsensbasierte Empfehlung</b>   | geprüft 2023 |
| <b>EK</b> | Erfolgskontrollen nach lokaler Therapie sollten mittels biphasischer CECT oder dynamischer MRT in einem Intervall von 4-12 Wochen nach Ablation/Resektion bzw. nach jedem TACE-Zyklus erfolgen. |              |
|           | Starker Konsens   |              |

|           |   |              |
|-----------|---|--------------|
| 3.68      | <b>Konsensbasierte Empfehlung</b>   | geprüft 2023 |
| <b>EK</b> | Die Verlaufskontrolle nach erfolgreicher lokaler Therapie soll im ersten Jahr alle 3 Monate und im zweiten Jahr alle 3-6 Monate mittels biphasischer CECT oder dynamischer MRT stattfinden. |              |
|           | Konsens   |              |

|           |   |              |
|-----------|---|--------------|
| 3.69      | <b>Konsensbasierte Empfehlung</b>   | geprüft 2023 |
| <b>EK</b> | Nach Abschluss der Nachsorge sollen die Patienten wieder in das Früherkennungsprogramm mit Ultraschall alle 6 Monate eingeschlossen werden. |              |
|           | Starker Konsens   |              |

|           |  |              |
|-----------|--|--------------|
| 3.70      | <b>Konsensbasierte Empfehlung</b>  | geprüft 2023 |
| <b>EK</b> | Die Remissionsbeurteilung nach Ablation/TACE/TARE soll nach mRECIST/EASL erfolgen. |              |
|           | Konsens  |              |

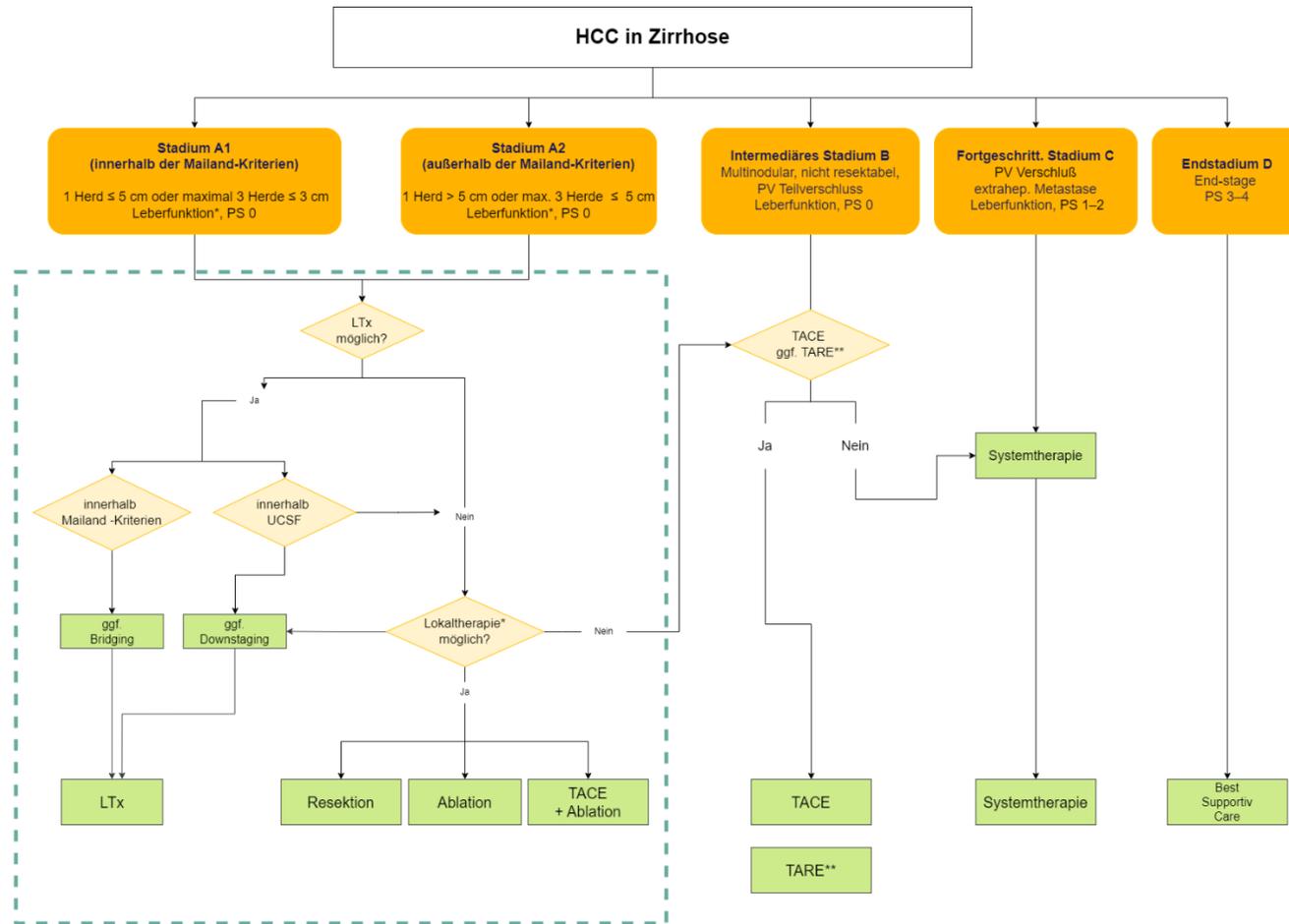
Für die Abschätzung des Ansprechens nach interventioneller Therapie des HCCs wurden die mRECIST-Kriterien eingeführt. Über die für den Therapieausgang wichtige Genauigkeit dieser Methode liegen jedoch weiterhin nur wenige Daten vor. Das Liver Imaging /Reporting and Data System (LI-RADS) standardisiert die Interpretation und Berichterstattung von diagnostischen bildgebenden Untersuchungen für Patienten mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines HCC. LI-RADS fasst die relevanten CT- und MRT-Merkmale primär für die Diagnostik zusammen, ist aber für die Beurteilung nach interventionellen Therapien nicht validiert [349], [350]. Bis zum heutigen Zeitpunkt hat sich dieses System in Deutschland auch für die Diagnostik nicht flächendeckend durchgesetzt.

Die postinterventionelle Verlaufskontrolle zur Beurteilung der Therapieeffektivität und somit des Therapieerfolges ist ein entscheidendes prognostisches Qualitätsmerkmal

einer lokalen Therapie [351]. Allein aus diesem Grund ist eine Nachsorge nach Ablation eines HCC absolut erforderlich. Neben der morphologischen Beurteilung der behandelten intrahepatischen Läsion und somit der Effektivität des lokalablativen Therapieverfahrens dient die Bildgebung der Detektion postinterventioneller Komplikationen und im weiteren Verlauf auch des erneuten lokalen intra- und extrahepatischen Stagings [352]. Eine Kontrolle nach Ablation, TACE oder Resektion sollte 4-12 Wochen nach Intervention erfolgen.

Als derzeit bestes bildgebendes Verfahren in der Nachsorge gilt die MRT idealerweise mit dynamischer Kontrastmitteluntersuchung und Verwendung eines Hepatozytenspezifischen Kontrastmittels sowie diffusionsgewichteter Sequenzen. Eine additive MRCP ist je nach zusätzlicher klinischer Fragestellung (z.B. Gallengangsstenose) optional. Als weitere Methode z.B. bei Kontraindikationen zur MRT oder bei erschwerten Untersuchungsbedingungen (z.B. Adipositas, Aszites, wenig kooperativen Patienten) wird eine 3-phasische Multischicht-CT mit dynamischer Kontrastmitteluntersuchung empfohlen [353], [354], [355]. Die kontrastmittelgestützte Sonographie hat trotz ihrer, dem MRT vergleichbaren Aussagekraft hinsichtlich der lokalen Befundung in der Leber, eine deutlich schlechtere Sensitivität und Spezifität im extrahepatischen Staging [356], [357], [358]. Aufgrund der postinterventionellen Umbauvorgänge im Ablationsareal ist eine hinsichtlich des lokalen Therapieerfolges aussagefähige bildgebende Verlaufskontrolle frühestens nach 4-6 Wochen sinnvoll und dann im weiteren Verlauf innerhalb des ersten postinterventionellen Jahres alle 3 Monate. Nach einem Jahr lokaler Tumorfreiheit erfolgte in Studien die lokale Bildkontrolle alle 6 Monate für insgesamt 5 Jahre [359]. Bei hohem Risiko für ein Rezidiv oder Zweitkarzinom in einer Leberzirrhose, erfolgt hier jedoch die Empfehlung zur Überführung der Patienten in halbjährliche bildmorphologische Kontrollen im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen. Die postinterventionelle Reduktion des AFP-Wertes nach Radiofrequenz-Ablation scheint eine prognostische Aussage hinsichtlich einer kompletten/inkompletten Ablation zuzulassen [360]. Bei positivem AFP-Befund zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wird somit eine AFP-Kontrolle postinterventionell unmittelbar nach Ablation und alle weiteren 6 Monate über insgesamt 5 Jahre als sinnvoll erachtet. Die Remissionsbeurteilung nach Ablation/TACE/TARE soll nach mRECIST/EASL erfolgen [361], [362].

### 3.4.5 Therapiealgorithmus



Differentialtherapie siehe Algorithmus: frühes HCC in Zirrhose

Legende:  
\* Resektion, Ablation, TACE+Ablation

\*\* Die TARE kann nach Beschluss des Tumorboards bei Patienten mit erhaltener Leberfunktion im intermediären HCC-Stadium anstelle einer TACE eingesetzt werden.

Abbildung 2: Therapiealgorithmus HCC in Zirrhose

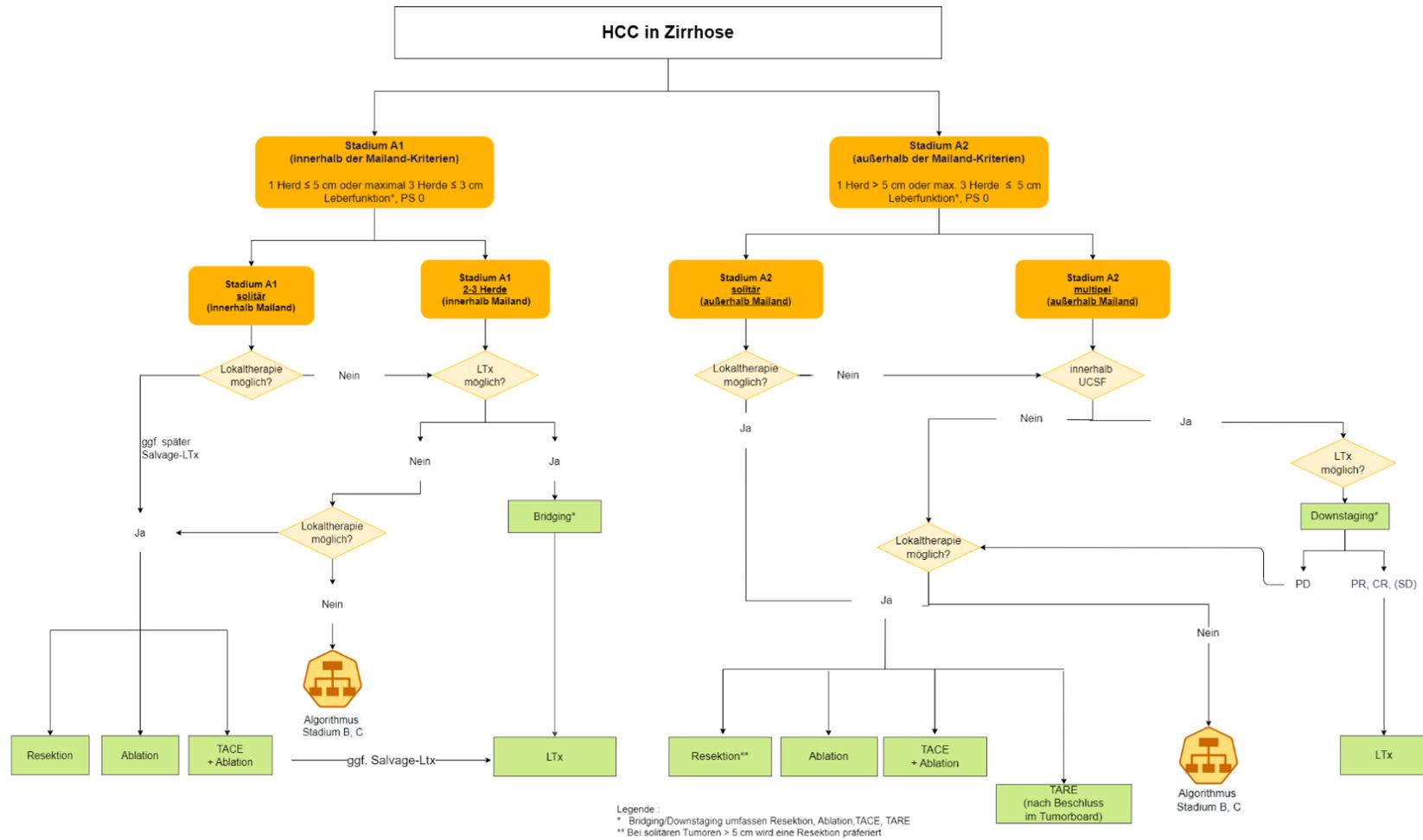


Abbildung 3: Therapiealgorithmus des HCC in Zirrhose im Stadium A1 und A2

## 3.5 Systemtherapie

### 3.5.1 Substanzen mit einem Wirksamkeitsnachweis in Phase III Studien für die Systemtherapie des HCC

| 3.71                                  | Evidenzbasiertes Statement  | modifiziert 2023 |
|---------------------------------------|---|------------------|
| Level of Evidence<br><b>1</b><br>⊕⊕⊖⊖ | <p>Für HCC-Patienten mit erhaltener Leberfunktion (im Child-Pugh-Stadium A), mit Fernmetastasen und/oder einer Tumorlokalisation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann, liegen Zulassungen aus Phase-III-Studien mit Wirksamkeitsnachweis vor, für</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>i. die Kombinationstherapie mit den Antikörpern Atezolizumab gegen PD-L1 und Bevacizumab gegen VEGF;</li> <li>ii. die Kombinationstherapie mit den Antikörpern Durvalumab gegen PD-L1 und Tremelimumab gegen CTLA-4;</li> <li>iii. Tyrosinkinase-Inhibitoren mit Sorafenib und Lenvatinib, und nach einer Vortherapie mit Sorafenib für Regorafenib und Cabozantinib;</li> <li>iv. den VEGF-R2 Antikörper Ramucirumab für Patienten nach Sorafenib und einem Alpha-Fetoprotein-Wert von <math>\geq 400</math> ng/ml.</li> </ul> |                  |
|                                       | <p>[363], [364], [365], [366], [367], [368], [369]</p> <p>1: - 2 (Oxford 2011) Erneute Recherche 2021, neue Literatur Facciorusso 2021, neue Literatur Abou-Alfa 2022</p>   |                  |
|                                       | <p>Starker Konsens</p>  |                  |

Für die Behandlung des fortgeschrittenen HCCs stehen mehrere in Phase-III-Studien getestete wirksame Substanzen zur Verfügung. Hierzu zählen als mögliche Erstlinientherapie die Kombinationstherapie Atezolizumab und Bevacizumab (A+B) [364], oder Durvalumab und Tremelimumab (D+T) [370], sowie die Tyrosinkinase-Inhibitoren Sorafenib [365], [371], und Lenvatinib [366]. Nach Versagen einer Therapie mit Sorafenib liegen Daten aus Phase-III-Studien mit einem Wirksamkeitsnachweis vor für Regorafenib [367], Cabozantinib [368], und für Patienten mit einem Alpha-Fetoprotein-Wert von  $\geq 400$  ng/ml für Ramucirumab [372].

In diesen Therapiestudien waren jeweils fibrolamelläre HCCs nicht untersucht worden. Für diese Tumorentität liegen keine Daten zur Wirksamkeit einer Systemtherapie vor.

### 3.5.2 Medikamentöse Erstlinien-Therapie des HCC

| 3.72                                  | Evidenzbasierte Empfehlung  | modifiziert 2023 |
|---------------------------------------|---|------------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>A</b>           | Eine Erstlinientherapie mit der Kombination Atezolizumab und Bevacizumab (A+B) oder mit Durvalumab und Tremelimumab (D+T) soll angeboten werden bei HCC-Patienten im Child-Pugh-Stadium A und BCLC B oder C, mit Fernmetastasen oder einer Tumorlokalisation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann.<br><br>Patienten mit Kontraindikationen für A+B und D+T soll eine Erstlinientherapie mit einem der beiden Tyrosinkinase-Inhibitoren Lenvatinib oder Sorafenib angeboten werden. |                  |
| Level of Evidence<br><b>2</b><br>⊕⊕⊖⊖ | [363], [364], [371], [366]<br><br>2: Erneute Recherche 2021, neue Literatur Facciorusso 2021, neue Literatur Abou-Alfa 2022   |                  |
|                                       | Starker Konsens   |                  |

Beide Therapiekombinationen für die Erstlinientherapie enthalten Checkpoint-Inhibitoren, so dass bei den Zulassungsstudien keine aktive oder bekannte Autoimmunerkrankung vorliegen durfte. Die Studien unterschieden sich geringfügig in den Ein- und Ausschlusskriterien. Da beide Therapieschemata für die Erstlinie zugelassen sind, werden die Ergebnisse der Zulassungsstudien nachfolgend beschrieben.

Die **Kombinationstherapie A+B** wurde im Vergleich zu Sorafenib für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HCC ohne vorherige Systemtherapie getestet [364]. In die Phase III-Studie eingeschlossen wurden Patienten mit Child-Pugh A und ECOG PS 0 – 1. Besondere Voraussetzungen für den Studieneinschluss waren u. a. eine Ösophagogastroduodenoskopie innerhalb 6 Monate vor Behandlungsbeginn zum Ausschluss bzw. zur Behandlung blutungsgefährdeter Varizen, keine Proteinurie > 1g/24 h, keine arterielle Hypertonie mit einem systolischen Blutdruck > 150 und/oder diastolischem Blutdruck > 100 mmHg und keine Koinfektion mit Hepatitis B und C. Weitere Ausschlusskriterien waren eine frühere Episode einer hepatischen Enzephalopathie oder Aszites mit einer mindestens 4-wöchigen Notwendigkeit für eine Punktion.

Beide Faktoren des kombinierten primären Endpunktes Gesamtüberleben und PFS zeigten einen Vorteil für A+B: (i) das mediane Gesamtüberleben betrug 19,2 Monate im A+B Arm und 13,4 Monate mit Sorafenib (HR: 0,66 [95% CI: 0,52; 0,85],  $p < 0,001$ ); (ii) das PFS lag für A+B bei 6,9 Monaten vs. 4,3 Monaten mit Sorafenib (HR: 0,65 [95% CI: 0,53; 0,81],  $p < 0,001$ ). Die Überlebensraten nach 18 Monaten lagen für A+B bei 52 % und für Sorafenib bei 40 %.

Die Ansprechrate für A+B nach RECIST 1.1 lag bei 30 % (95% CI: 25; 35) und für Sorafenib bei 11 % (95% CI: 7; 17). Eine Komplettremission zeigte sich bei 8 % der Patienten mit A+B, bei Sorafenib wurde eine CR bei einem Patienten (<1 %) nachgewiesen. Die mediane Dauer des Ansprechens lag für A+B bei 18,1 Monaten und bei Sorafenib bei 14,9 Monaten.

Hauptnebenwirkungen mit Grad 3/4 Toxizität bei A+B waren arterielle Hypertonie, Erhöhung von Transaminasen oder Proteinurie. Mehr Patienten beendeten die Therapie von A+B aufgrund von Nebenwirkungen als bei Sorafenib (38 % vs. 31 %) bei allerdings erheblich längerer Behandlungsdauer im Median von 7,4 Monaten mit A+B gegenüber 2,8 Monaten bei Sorafenib. 26% der Patienten mit Sorafenib erhielten nach Progress eine Immuntherapie [373].

Für die Messung der Lebensqualität wurde der Fragebogen EORTC QLQ-C30 eingesetzt. Hierbei zeigten sich signifikante Unterschiede in der medianen Zeit bis zur Verschlechterung („Time to Deterioration“, TTD) zugunsten von A+B in Bezug auf die Lebensqualität von 11,2 vs. 3,6 Monaten (HR: 0,63 [95% CI: 0,46; 0,85]), die physische Funktion von 13,1 vs. 4,9 Monaten (HR: 0,53 [95% CI: 0,39; 0,73] und der Rollenfunktion von 9,1 Monaten vs. 3,6 Monaten (HR: 0,62 [95% CI: 0,46; 0,84] [364]. Eine Analyse von "patient-reported outcomes" (PRO) konnte zusätzlich einen klinisch bedeutsamen Vorteil für Lebensqualität, Rollenfunktion und krankheitspezifische Symptome von A+B gegenüber Sorafenib zeigen [374].

Die **Kombinationstherapie D+T** wurde in einer Phase III Studie mit den drei Studienarmen D+T, D Monotherapie und Sorafenib untersucht [370]. Als Besonderheit erfolgte bei D+T lediglich die einmalige Gabe von 300 mg Tremelimumab (anti-cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4, anti-CTLA-4 Antikörper) plus 1500 mg Durvalumab alle 4 Wochen (sog. "Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab" bzw. STRIDE Regime). Der primäre Endpunkt der Studie war der Vergleich des Gesamtüberlebens von STRIDE gegenüber Sorafenib. Als sekundärer Endpunkt wurde die Nichtunterlegenheit von Durvalumab (D) vs. Sorafenib untersucht.

Einschlusskriterien waren u.a. Patienten mit Child-Pugh A und ECOG PS 0-1, keine Episode mit hepatischer Enzephalopathie innerhalb der letzten 12 Monate oder Notwendigkeit einer Therapie zur Prophylaxe bzw. Kontrolle einer Enzephalopathie, keine Paracentese zur Kontrolle von Asites innerhalb 6 Wochen vor Erstgabe. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer Thrombose im Pfortaderhauptstamm oder mit Blutungsergebnissen im oberen GI-Trakt durch Varizen bzw. Ulcera innerhalb der letzten 12 Monate. Bei Blutungsanamnese oder bei einem klinisch als hoch eingeschätzten Risiko für das Vorliegen von Varizen wurde eine adäquate Therapie von Ösophagusvarizen vor Therapiebeginn gefordert.

Das mediane Gesamtüberleben mit D+T war mit 16,4 Monate signifikant besser als 13,8 Monate mit Sorafenib (HR: 0,78 [95%CI: 0,65; 0,93]; p = 0,0035). Das Gesamtüberleben mit D Monotherapie zeigte mit 16,6 Monaten eine Nichtunterlegenheit zu Sorafenib als sekundären Endpunkt (HR: 0,86, [95,67 % CI: 0,73; 1,03], noninferioty margin 1,08), wobei sich statistisch keine Überlegenheit von Durvalumab gegenüber Sorafenib ergab. Die Überlebensraten nach 18 bzw. 36 Monaten lagen für D+T bei 49 % bzw. 31 %, für D bei 48 % bzw. 25 % und für Sorafenib bei 42 % bzw. 20 %.

Die Ansprechrate für D+T nach RECIST 1.1 lag bei 20 %, für D bei 17 % und für Sorafenib bei 5 %. Komplettremissionen zeigten sich bei 3,1 % unter D+T, bei 1,5 % unter D und bei 0 % unter Sorafenib. Die mediane Dauer des Ansprechens lag bei 22,3 Monate für D+T, bei 16,8 Monate für D und bei 18,4 Monate für Sorafenib.

Hauptnebenwirkungen mit Grad3/4 Toxizität für D+T waren Diarrhoe, Erhöhung von Transaminasen oder Pankreasenzymen, Fatigue, Hyponatriämie und Aämie. Ein Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen trat bei D+T in 14 %, für D in 8 % und für Sorafenib in 17 % auf. Immunvermittelte Nebenwirkungen, die zu einer Hochdosis

Steroidtherapie führten, wurden bei D+T in 20 % und für D in 10 % der Patienten beschrieben [370].

**Sorafenib** führte in der 2008 berichteten Zulassungsstudie bei Patienten mit fortgeschrittenem HCC, ECOG 0 - 2, Albumin  $\geq 2,8$  g/dl, Gesamtbilirubin  $\leq 3$  mg/dl zu einem Gesamtüberleben von 10,7 Monaten gegenüber 7,9 Monaten mit Placebo [371]. Die Überlebensrate nach 1 Jahr betrug 44 % mit Sorafenib gegenüber 33 % mit Placebo, der Zeitpunkt bis zur radiologischen Progression verlängerte sich unter Sorafenib von 2,8 auf 5,5 Monate. In einer vergleichbaren Phase-III-Studie aus dem asiatisch-pazifischen Raum konnte ebenfalls ein signifikant besseres Gesamtüberleben mit 6,5 Monaten gegenüber 4,2 Monaten mit Placebo erreicht werden [365]. Für Sorafenib liegen weitere Daten als Kontrollarm aus 5 Phase-III-Studien vor. In allen diesen zusätzlichen Studien fand allerdings eine Beschränkung auf Patienten mit ECOG-Stadium 0 - 1 statt. Das mediane Gesamtüberleben bei 4 Studien, die keinen Vorteil gegenüber Sorafenib zeigen konnten und weitgehend vergleichbare Einschlusskriterien aufwiesen, lag für Sorafenib konsistent zwischen 9,1 und 10,2 Monaten [375], [376], [377], [378]. Das verbesserte Gesamtüberleben mit Sorafenib in den zwischen 2020 und 2022 publizierten Phase III Studien zwischen 13,4 und 15,5 Monaten dürfte vor allem auf die inzwischen zusätzlich zugelassenen weiteren Therapieoptionen beim HCC zurückzuführen sein [364], [379], [364], [370].

Die „Nicht-Unterlegenheit“ von **Lenvatinib** im Vergleich zu Sorafenib wurde für ECOG 0-1, Tumorbefall der Leber  $\leq 50$  %, Albumin  $\geq 2,8$  g/dl, Gesamtbilirubin  $\leq 3$  mg/dl und fehlender Invasion des DHC oder des Pfortaderhauptstammes 2018 berichtet [366]. Hierbei zeigte sich ein Gesamtüberleben für Lenvatinib von 13,6 Monaten und von Sorafenib in diesem Patientenkollektiv von 12,3 Monaten. Überraschend war dabei für Lenvatinib ein statistisch längeres progressionsfreies Überleben (PFS) von 7,4 Monaten gegenüber 3,7 Monaten bei Sorafenib und ein objektives Ansprechen bei 40,6 % nach mRECIST und 18,8 % nach RECIST 1.1 bei Lenvatinib gegenüber 12,4 % nach mRECIST und 6,5 % nach RECIST 1.1 bei Sorafenib. In Subgruppenanalysen zeigte sich ein Trend für eine bessere Wirkung von Lenvatinib in Bezug auf das PFS bei alkoholisch oder HBV bedingter Leberzirrhose im Vergleich zu Hepatitis C bzw. in Bezug auf das Gesamtüberleben eine etwas bessere Wirkung bei Patienten mit einem AFP-Wert von  $\geq 200$  ng/ml im Vergleich zu  $< 200$  ng/ml. Die vor kurzem präsentierte LEAP-002 Studie, die bisher nur als Kongressbeitrag veröffentlicht worden ist (Stand 01/2023), berichtete die bisher längste Überlebenszeit nach Beginn einer Lenvatinib-Therapie in der Erstlinie mit 19,0 Monaten [Finn et al. LEAP-002 2022, ESMO-Kongressbeitrag]. Verglichen wurde die Therapie mit der Kombination Lenvatinib und Pembrolizumab, welche keinen statistisch signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben mit 21,2 Monate erreichen konnte.

### 3.5.3 Medikamentöse Therapie bei Leberzirrhose CHILD-Pugh B/C

| 3.73                          | Evidenzbasierte Empfehlung   | geprüft 2023 |
|-------------------------------|--|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>0</b>   | Für einzelne HCC-Patienten im Child-Pugh-Stadium B (bis 8 Punkte), mit Fernmetastasen oder einer Tumorlokalisation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann und mit einem ECOG-Status von 0 - 1, kann eine Systemtherapie mit Sorafenib angeboten werden. |              |
| Level of Evidence<br><b>2</b> | [380], [381], [382], [383], [384]  |              |
|                               | Konsens  |              |

| 3.74                          | Evidenzbasierte Empfehlung   | modifiziert 2023 |
|-------------------------------|--|------------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>0</b>   | Für einzelne HCC-Patienten im Child-Pugh-Stadium B (bis 8 Punkte), mit Fernmetastasen oder einer Tumorlokalisation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann und einem ECOG-Status von 0 - 1, kann eine Immuntherapie mit einem anti-PD-1-Antikörper angeboten werden. |                  |
| Level of Evidence<br><b>2</b> | 2: neue Literatur Kudo 2022 und Yau 2022   |                  |
|                               | Starker Konsens  |                  |

| 3.75      | Konsensbasierte Empfehlung   | geprüft 2023 |
|-----------|--|--------------|
| <b>EK</b> | Bei HCC-Patienten im Stadium Child-Pugh C sollte keine Systemtherapie durchgeführt werden. |              |
|           | Starker Konsens  |              |

In der GIDEON (Global Investigation of therapeutic decisions in hepatocellular carcinoma and of its treatment with sorafenib)-Studie wurden Daten von 3371 Patienten aus 39 Ländern ausgewertet [380]. Innerhalb der Studie konnte der Child-Pugh-Status vor Therapiebeginn mit Sorafenib bei 2708 Patienten zugeordnet werden: 1968 (73 %) Child-Pugh A, 666 (25 %) B und 74 (3 %) C. Die Studie zeigte die prinzipielle Anwendbarkeit von Sorafenib auch für ausgewählte Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion. Der Anteil von Patienten mit Therapieabbruch innerhalb 8 Wochen lag bei Child-Pugh A bei 26 %, B7 bei 38 %, B8 bei 44 % und B9 bei 49 %. Die Häufigkeit und Art der Nebenwirkungen war zwischen Patienten mit Child-Pugh A und B im Wesentlichen identisch. In der Intent-to-Treat-Population (2717 Patienten) erreichten Patienten mit Child-Pugh A ein medianes Gesamtüberleben von 13,6 Monate, mit Child-Pugh B7 6,2

Monate, B8 4,8 Monate und B9 3,7 Monaten und mit Child-Pugh C 2,6 Monate. In Kombination mit dem BCLC-Stadium ergaben sich ein medianes Gesamtüberleben für Child-Pugh A und BCLC B von 19,5 Monate bzw. BCLC C von 11,2 Monate sowie für Child-Pugh B und BCLC B von 10,0 Monate bzw. BCLC C von 3,8 Monate.

Die INSIGHT-Studie untersuchte die Gabe von Sorafenib bei 782 Patienten aus Deutschland und Österreich [381]. Der Child-Pugh-Status wurde vor Therapie bei 443 Patienten (57 %) mit A, bei 182 Patienten (23 %) mit B und bei 26 Patienten (3 %) mit C bestimmt. Das mediane Gesamtüberleben aller Patienten betrug 15,1 Monate, für Patienten mit BCLC A 29,2 Monate, B 19,6 Monate, C 13,6 Monate und D 3,1 Monate. In Abhängigkeit des Child-Pugh-Status betrug das mediane Gesamtüberleben bei A 17,6 Monate, bei B7 8,1 Monate, B8 9,5 Monate, B9 2,4 Monate. Neben der Bedeutung des Child-Pugh-Status zeigte der ECOG-Status einen erheblichen Einfluss auf das Gesamtüberleben mit ECOG 0 von 23,3 Monaten, 1 von 14,6 Monaten, 2 von 7,4 Monaten und 3 von 1,5 Monaten.

In 3 prospektiven Studien aus Brasilien mit 130 Patienten [382], Italien mit 300 Patienten [383], und Japan mit 89 Patienten [384], wurde die Anwendung von Sorafenib bei Patienten mit Child-Pugh A gegenüber B verglichen. Alle Studien zeigten ein signifikant besseres Gesamtüberleben für Patienten mit Child-Pugh A. In allen 3 Studien zeigten sich Unterschiede innerhalb der Gruppe Child-Pugh B mit einem besseren Überleben für Patienten mit B7 (4,6 - 8,7 Monate) im Vergleich zu Patienten mit  $\geq$  B8 (2,9 - 6 Monate).

Für den Einsatz weiterer Tyrosinkinase-Inhibitoren bei der Gruppe von Patienten mit Child-Pugh B liegen bisher keine Daten vor, die für eine Empfehlung ausreichen. Eine Beobachtung für Cabozantinib bei Child-Pugh B konnte bei einer Subgruppenanalyse aus der Phase III Studie Cabozantinib vs. Placebo (2:1 Randomisierung) in der Zweit- bzw. Drittlinie nach Sorafenib [368], berichtet werden. Einschlusskriterium in diese Studie war Child-Pugh A, allerdings konnten 73 Patienten identifiziert werden (51 im Cabozantinib- und 22 im Placebo-Arm), die bereits 8 Wochen nach Therapiebeginn einen Child-Pugh B Status aufwiesen [385]. Das mediane Gesamtüberleben mit Cabozantinib war mit 8,5 Monaten signifikant besser als mit 3,8 Monaten im Placebo-Arm. Ähnliche Daten sind für Lenvatinib in der Erstlinie aus der REFLECT Studie berichtet worden [386]. Diese Daten lassen vermuten, dass die Therapie bei diesen Patienten trotz der Verschlechterung der Leberfunktion weitergeführt werden könnte.

Für Nivolumab zeigte eine retrospektive Fallserie mit 18 Patienten und Child-Pugh B (9 mit B7, 4 mit B8 und 5 mit B9) ein Ansprechen mit einer CR und zwei PR sowie bei 4 weiteren Patienten eine SD, ein Patient davon erhielt Nivolumab über 15 Monate [387]. Aus der CheckMate 040-Studie mit Nivolumab wurden 49 Patienten mit Child-Pugh B Status berichtet [388]. Eine PR erreichten 6 Patienten (12 %), 21 Patienten SD (43 %) und 15 Patienten eine PD (31 %) als „Best Response“. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 9,9 Monate. Das mediane Überleben war vergleichbar hoch für Child-Pugh B7 mit 7,6 Monaten und B8 mit 7,4 Monaten. Das Nebenwirkungsprofil war vergleichbar zwischen Child-Pugh A-Patienten in der CheckMate 040-Studie und führte zu keiner höheren Abbruchrate von Nivolumab bei Patienten mit Child-Pugh B 7/8. Beide Patientenkohorten waren ECOG 0 oder 1. Zwei weitere retrospektive Untersuchungen aus dem deutschsprachigen Raum berichten den Verlauf von jeweils 28 bzw. 30 Patienten mit Child-Pugh B, die entweder mit Nivolumab oder Pembrolizumab behandelt worden sind. In der ersten Arbeit von Schreiner et al. [389], konnte bei 28 eingeschlossenen Patienten ein medianes Gesamtüberleben von 8,6 Monaten beobachtet werden. Spahn et al. [390], fanden bei 30 Patienten mit Child-Pugh B ein

medianes Gesamtüberleben von 12,1 Monaten, ein Ansprechen mit PR trat bei 3 Patienten (10 %) auf und 10 Patienten (33 %) zeigten ein PFS > 6 Monate.

Für die Kombination Atezolizumab und Bevacizumab (A+B) liegen bisher nur retrospektive Daten für Patienten mit Child-Pugh B vor. Ein Vergleich von A+B in der Erstlinie zwischen 154 Patienten mit Child-Pugh A und 48 Patienten mit Child-Pugh B (jeweils 21 Patienten mit B7 und B8 Punkten) [391], zeigte in Bezug auf die Toxizität keinen relevanten Unterschied. Beim Gesamtüberleben war die Gruppe Child-Pugh A mit 16,8 Monaten signifikant besser als Patienten mit Child-Pugh B mit 6,7 Monaten. Auch das PFS war bei diesem Vergleich mit 7,6 vs. 3,4 Monaten für die Child-Pugh B Gruppe geringer, obwohl eine vergleichbare Ansprechrate mit 26 % bei Child-Pugh A vs. 21 % bei Child-Pugh B beschrieben wurde.

Ähnliche Ergebnisse wurden aus einer deutschen "Real World" Studie berichtet. Um den Einfluss der Leberfunktion auf das OS zu bestimmen, wurden Kaplan-Meier-Kurven nach CPS- oder ALBI-Grad bei Studienbeginn stratifiziert. Beide Bewertungssysteme ergaben signifikante Unterschiede für das mOS: CPS-A-Patienten erreichten ein mOS von 12,0 Monaten (95% CI: 8,2-15,8) gegenüber 6,8 Monaten (95% CI: 3,1-10,5;  $p = 0,04$ ) in der CPS-B-Gruppe. Das mediane OS betrug nur 1,0 Monate (95% CI: 0,0-3,9;  $p < 0,001$ ) bei den wenigen CPS-C-Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden ( $n = 6$ ). Auch anhand des ALBI-Grades, der eine genauere Unterscheidung insbesondere innerhalb der CPS A-Gruppe ermöglicht, zeigten sich deutliche Unterschiede im Überleben und ALBI-Grad 1-Patienten erreichten ein mOS von 15,0 Monaten (95% CI: NE), während das mOS bei ALBI-Grad 2-Patienten mit 8,6 Monaten (95% CI: 5,4 - 11,7;  $p = 0,002$ ) signifikant niedriger war, gefolgt von 3,2 Monaten (95% CI: 0,3- 6,1;  $p < 0,001$ ) in der ALBI-Grad 3-Gruppe [392].

Aus diesen retrospektiven Analysen kann zum jetzigen Zeitpunkt keine Empfehlung abgeleitet werden.

### 3.5.4 Kombination von Systemtherapie mit lokoregionärer Therapie

| 3.76                          | Evidenzbasierte Empfehlung  | geprüft 2023 |
|-------------------------------|---|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>B</b>   | Bei HCC-Patienten im Stadium Child-Pugh A und BCLC B, die eine lokoregionäre Therapie erhalten, sollte außerhalb von Studien keine zusätzliche Kombination mit einer Systemtherapie erfolgen. |              |
| Level of Evidence<br><b>2</b> | [393], [324], [394], [395]  |              |
|                               | Konsens   |              |

In der SPACE-Studie wurden 307 Patienten, bei denen eine TACE mit Doxorubicin-eluting Beads (DEB-TACE) durchgeführt worden ist, zusätzlich 1:1 randomisiert für Sorafenib oder Placebo [394]. Einschlusskriterien waren BCLC B, Child-Pugh A, ECOG 0 und das Fehlen von Aszites. Der primäre Endpunkt der Studie mit Zeit bis zur Progression (TTP) war nahezu identisch zwischen den beiden Gruppen TACE plus Placebo

vs. TACE plus Sorafenib (166 Tage vs. 169 Tage). Als sekundärer Endpunkt konnte auch im Gesamtüberleben kein statistischer Unterschied festgestellt werden.

Vergleichbare Ergebnisse wurden für die TACE2-Studie berichtet, in der bei 313 Patienten mit einer DEB-TACE ebenfalls eine 1:1 Randomisierung für Sorafenib oder Placebo erfolgte [395]. Einschlusskriterien waren u. a. ECOG 0 – 1, Child-Pugh A und keine Möglichkeit der Resektion oder Transplantation. Auch in dieser Studie war der primäre Endpunkt TTP zwischen den beiden Armen mit 238 Tage für TACE plus Sorafenib und 235 Tagen für TACE plus Placebo nahezu identisch. Auch der sekundäre Endpunkt medianes OS zeigte keinen Unterschied mit 631 Tagen bei Sorafenib und 598 Tagen in der Placebogruppe.

In retrospektiven Studien bei Patienten (vorwiegend aus dem asiatischen Raum und HBV) mit fortgeschrittenem Stadium BCLC B und bei Patienten mit Stadium BCLC C (mit Pfortaderinvasion und/oder extrahepatischer Metastasierung) bei denen eine Indikation zur TACE gestellt wird, konnte das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben verlängert werden, wenn die TACE mit einer Systemtherapie mit Lenvatinib und PD-1-Inhibitor kombiniert wird [396], [397], [398], [399], [400].

In der SORAMIC-Studie wurden Patienten mit BCLC B, die keine TACE erhalten konnten, mit TARE oder TARE plus Sorafenib behandelt [401]. Der primäre Endpunkt des Gesamtüberlebens zeigte keinen Unterschied mit 12,1 Monaten für Patienten mit TARE und Sorafenib gegenüber 11,4 Monaten mit alleiniger Sorafenib-Therapie. Subgruppenanalysen der Patienten, die nach Protokoll behandelt worden sind, deuten auf mögliche Vorteile einer Kombinationsbehandlung bei Patienten ohne Leberzirrhose, nichtalkoholischer Leberzirrhose oder Patienten mit einem Alter von höchstens 65 Jahren hin.

In der japanischen TACTICS-Studie wurde TACE gegenüber TACE plus Sorafenib verglichen [402]. Dabei wurde Tumorprogression als fehlende Möglichkeit einer weiteren TACE -Intervention definiert. Kriterien hierfür waren intrahepatische Tumorprogression > 25 % gegenüber baseline, vorübergehende CHILD-Pugh C Situation nach vorangegangener TACE, makrovaskuläre Invasion oder extrahepatische Progression. Als Besonderheit wurden neu auftretende intrahepatische Läsionen nicht als Tumorprogression gewertet und die Beurteilung des Ansprechens erfolgte mit den "Response Evaluation Criteria in Cancer of the Liver (RECICL)" [403]. In dieser Studie wurde der primäre Endpunkt mit einem verlängerten PFS in der Gruppe TACE plus Sorafenib mit 25,2 Monaten erreicht gegenüber 13,5 Monaten in der TACE Gruppe. Bei den klinischen Daten der eingeschlossenen ausschließlich asiatischen Studienpatienten fiel dabei auf, dass im TACE-Arm mehr Patienten mit Hepatitis C (69,7 vs. 47,5 %) und weniger Patienten mit der günstigsten Einstufung des CHILD-Pugh Wertes von 5 (71,1 vs. 80 %) eingeschlossen worden sind. Die Analyse des Gesamtüberlebens zeigte im Gegensatz zum PFS keinen signifikanten Unterschied der beiden Gruppen mit 36,2 Monaten im TACE plus Sorafenib Arm gegenüber 30,8 Monaten mit TACE alleine (HR, 0,861 [95% CI: 0.607; 1,223]; p = 0,40) [404].

### 3.5.5 Medikamentöse Therapie nach Versagen, Unverträglichkeit oder bei Kontraindikationen der Erstlinientherapie des HCC

|           |  |                         |
|-----------|--|-------------------------|
| 3.77      | <b>Konsensbasierte Empfehlung</b>  | <b>modifiziert 2023</b> |
| <b>EK</b> | Eine Systemtherapie mit einem zugelassenen Tyrosinkinaseinhibitor soll nach Progress oder bei Unverträglichkeit von Atezolizumab und Bevacizumab bzw. Durvalumab und Tremelimumab angeboten werden bei HCC-Patienten im Child-Pugh-Stadium A und BCLC B oder C, mit Fernmetastasen oder einer Tumorlokalisation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann. |                         |
|           | Starker Konsens  |                         |

Bisher liegen keine Daten über die Therapiesequenz nach Versagen der Kombination Atezolizumab und Bevacizumab oder Durvalumab und Tremelimumab vor. Bei fehlenden Daten zu dieser Frage wird davon ausgegangen, dass alle bisher etablierten Therapien eingesetzt werden können. Weitere Informationen zur Abfolge von Systemtherapien werden in den kommenden Jahren erwartet. Sollten hierfür Studien vorliegen, werden diese im Rahmen der Living Guideline oder als Amendment der Leitlinie angefügt werden.

|                               |  |                     |
|-------------------------------|--|---------------------|
| 3.78                          | <b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>  | <b>geprüft 2023</b> |
| Empfehlungsgrad<br><b>A</b>   | Bei HCC-Patienten mit Tumorprogress unter einer Therapie mit Sorafenib, Child-Pugh-Stadium A und ECOG 0 - 1, soll eine weitere Systemtherapie angeboten werden. Hierfür stehen die beiden Tyrosinkinase-Inhibitoren Regorafenib und Cabozantinib oder bei einem Alpha-Fetoprotein-Wert von $\geq 400$ ng/ml der VEGFR2-Antikörper Ramucirumab zur Verfügung. |                     |
| Level of Evidence<br><b>2</b> | [368], [369], [405]<br>2: Erneute Recherche 2022, keine neuen Studien  |                     |
|                               | Starker Konsens  |                     |

|           |  |                     |
|-----------|--|---------------------|
| 3.79      | <b>Konsensbasierte Empfehlung</b>  | <b>geprüft 2023</b> |
| <b>EK</b> | Bei HCC-Patienten im Child-Pugh-Stadium A und ECOG 0 - 1 mit Tumorprogress unter einer Therapie mit Lenvatinib soll eine weitere tumorspezifische Therapie angeboten werden. |                     |
|           | Konsens  |                     |

Einschlusskriterien für eine Behandlung mit Regorafenib in der Phase-III-Studie RESORCE waren u. a. dokumentierter Progress unter einer Vortherapie mit Sorafenib, ECOG 0 - 1, kein Behandlungsabbruch von Sorafenib aufgrund von Toxizität und

Toleranz von Sorafenib in einer Dosierung von  $\geq 400$  mg täglich über mindestens 20 von 28 Tagen vor der Tumorprogression [367]. In diesem selektionierten Kollektiv erreichte Regorafenib ein medianes Gesamtüberleben von 10,6 Monaten gegenüber 7,8 Monaten mit Placebo. Der mediane Zeitraum bis zur Progression lag bei 3,2 Monaten mit Regorafenib gegenüber 1,5 Monaten mit Placebo. In Subgruppenanalysen zeigte sich u. a. ein Unterschied im Gesamtüberleben zugunsten von Regorafenib für Patienten mit extrahepatischem Tumorbefall im Vergleich zu einer Begrenzung des Tumors auf die Leber, für Patienten ohne Hepatitis C oder für Patienten ohne Alkohol-anamnese als Ursache der Lebererkrankung. Ein objektives Ansprechen nach mRECIST zeigte sich bei 11 % und nach RECIST 1.1 bei 7 % im Regorafenib-Arm gegenüber 4 % (mRECIST) und 3 % (RECIST 1.1) unter Placebo.

Einschlusskriterien für eine Behandlung mit Cabozantinib in der Phase-III-Studie „CELESTIAL“ waren u. a. Vorbehandlung mit Sorafenib, Progression unter einer medikamentösen Vortherapie, Gabe von Cabozantinib als Zweit- oder Drittlinientherapie, ECOG 0 - 1, Bilirubin  $\leq 2$  mg/dl und Serumalbumin  $\geq 2,8$  g/dl [368]. Die Behandlung mit Cabozantinib führte zu einem medianen Gesamtüberleben von 10,2 Monaten gegenüber 8,0 Monaten mit Placebo. Das PFS war mit 5,2 Monaten deutlich verlängert im Vergleich zu Placebo mit 1,9 Monaten und die objektive Ansprechrates nach RECIST 1.1 betrug 4 % im Cabozantinib-Arm gegenüber 0,4 % unter Placebo. Die Überlebensrate nach 12 bzw. 24 Monaten war für Cabozantinib 46 % bzw. 18 % und für Placebo 34 % bzw. 13 %. In Subgruppenanalysen zeigte sich ein Trend zu einem besseren Gesamtüberleben unter Cabozantinib für Patienten mit AFP-Wert  $\geq 400$  ng/ml, extrahepatischem Tumorbefall, Vorliegen einer HBV Infektion oder fehlender Infektion mit HBV oder HCV, sowie für lediglich eine im Vergleich zu zwei medikamentösen Vortherapien. Die mediane Dosis von Cabozantinib lag in der CELESTIAL-Studie bei 35,8 mg im Vergleich zu 58,9 mg bei Placebo (die Zieldosis der Studie lag bei 60 mg), so dass im klinischen Alltag eine Dosisreduktion im Vergleich zu den in der Zulassung empfohlenen 60 mg pro Tag die Regel sein dürfte.

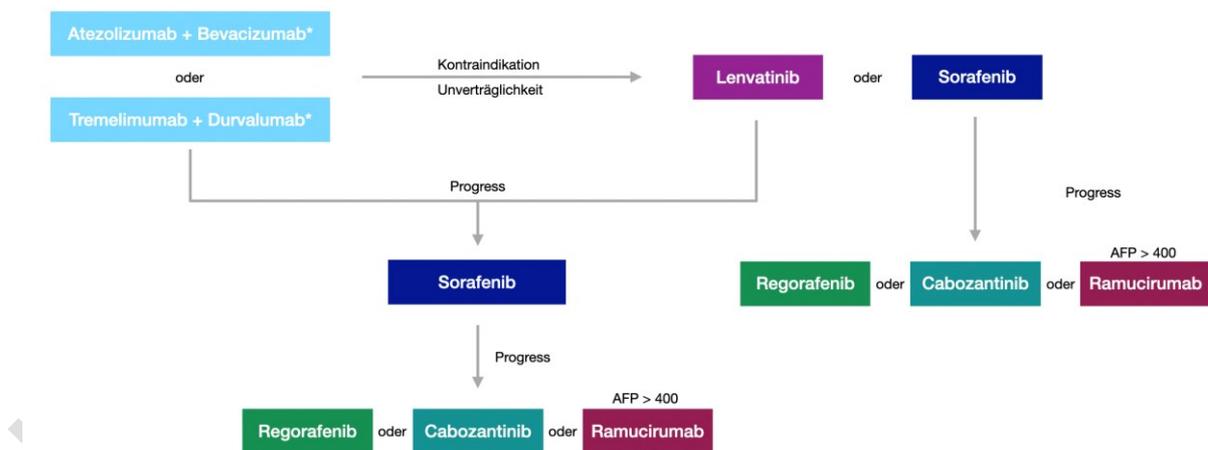
Einschlusskriterien für eine Behandlung mit Ramucirumab in der REACH 2 Studie waren u. a. Vorbehandlung mit Sorafenib, ECOG 0 - 1 und ein AFP-Wert von  $\geq 400$  ng/ml [372]. Patienten wurden bei klinisch bedeutsamem Aszites, mit regelmäßigen Punktionen in der Vorgeschichte, nicht eingeschlossen. Das mediane Gesamtüberleben im Ramucirumab-Arm betrug 8,5 Monate gegenüber 7,3 Monate mit Placebo. Der Zeitraum bis zur radiologischen Progression betrug 3,0 Monate mit Ramucirumab gegenüber 1,6 Monate mit Placebo. In Subgruppenanalysen zeigte sich ein Trend zur besseren Wirkung mit Ramucirumab in der Patientengruppe  $\geq 65$  Jahre, für Patienten mit extrahepatischen Metastasen und fehlender makrovaskulärer Infiltration. In einer gepoolten Analyse der REACH 2-Studie mit Patienten aus der REACH I-Studie, die ein AFP-Wert  $\geq 400$  ng/ml vor Therapiebeginn aufwiesen, zeigte sich ein etwas deutlicher Unterschied im medianen Gesamtüberleben zugunsten von Ramucirumab mit 8,1 Monaten gegenüber 5 Monaten [372].

Es liegen keine ausreichenden Daten für eine bestimmte Therapieempfehlung nach Progress unter Lenvatinib vor, prinzipiell kommen alle Substanzen in Frage, welche in einer Phase-III-Studie als wirksam getestet wurden. Nach dem aktuellen Status der Zulassungen in Deutschland ist eine Behandlung mit Sorafenib nach Lenvatinib oder Atezolizumab und Bevacizumab bzw. Durvalumab und Tremelimumab als „in-label“ Therapie anzusehen, die weiteren zugelassenen Substanzen Cabozantinib, Ramucirumab und Regorafenib sind laut Zulassungstext nach einer Behandlung mit Sorafenib indiziert.

Anwendungsgebiete laut aktueller Zulassung:

- **Atezolizumab** ist indiziert in Kombination mit **Bevacizumab** bei erwachsenen Patienten für die Behandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms, die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben.
- **Durvalumab** ist indiziert in Kombination mit einer Einmalgabe von **Tremelimumab** bei bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC).
- **Lenvatinib** ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem Hepatozellulären Karzinom, die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben.
- **Sorafenib** ist angezeigt zur Behandlung des Leberzellkarzinoms.
- **Cabozantinib** ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung des Leberzellkarzinoms bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden.
- **Regorafenib** ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Hepatozellulärem Karzinom, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden.
- **Ramucirumab** ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem Hepatozellulären Karzinom, die ein Serum-Alpha-Fetoprotein (AFP) von  $\geq 400$  ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden.

### Sequenztherapie beim HCC innerhalb der zugelassenen Indikationen



\* Nach Leitlinie empfohlene zugelassene Möglichkeiten der Erstlinientherapie

Abbildung 4: Sequenztherapie beim HCC innerhalb der zugelassenen Indikationen

| 3.80      | Konsensbasierte Empfehlung  | geprüft 2023 |
|-----------|---|--------------|
| <b>EK</b> | Die laufende Systemtherapie sollte nicht über einen radiologischen Progress hinaus fortgesetzt werden.<br><br>Die Toxizität der Therapie sollte engmaschig überwacht und berücksichtigt werden. |              |
|           | Konsens   |              |

Nachdem für das HCC mehrere unterschiedliche medikamentöse Tumortherapien zur Verfügung stehen, sollte die Therapie mit einer bestimmten Substanz außerhalb von klinischen Studien nicht über einen radiologischen Progress hinaus fortgesetzt werden. Sofern der ECOG-Status und die Leberfunktion noch eine weitere verfügbare Therapie zulassen, sollte rechtzeitig bei Progress eine Therapieänderung durchgeführt werden.

| 3.81                          | Evidenzbasierte Empfehlung   | modifiziert 2023 |
|-------------------------------|--|------------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>0</b>   | Einzelnen Immuntherapienaiven HCC-Patienten mit erhaltener Leberfunktion (im Stadium Child-Pugh A), mit Fernmetastasen oder einer Tumorlokalisierung, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann und für die keine zugelassene Therapie mehr zur Verfügung steht, kann eine Immuntherapie mit einem anti-PD-1-Antikörper angeboten werden. |                  |
| Level of Evidence<br><b>2</b> | [406], [407], [408], [409]<br><br>2: neue Literatur Kudo 2022 und Yau 2022   |                  |
|                               | Konsens  |                  |

Die beiden PD1-Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab waren aufgrund einarmer Studien in den USA für die Behandlung des HCC nach Vorbehandlung mit Sorafenib zugelassen worden. Im April 2021 hat das "Oncologic Drug Advisory Committee" der amerikanischen Behörde FDA diese Zulassung nach Prüfung inzwischen vorliegender weiterer Studiendaten für Nivolumab widerrufen, für Pembrolizumab jedoch bestätigt. Die Firma BMS hat daher die Indikation für die Monotherapie mit Nivolumab beim HCC im Juli 2021 freiwillig zurückgezogen. Unbeeinträchtigt davon ist die Zulassung in den USA für die Kombinationstherapie von Nivolumab mit Ipilimumab nach einer Vortherapie mit Sorafenib. In Europa liegt bisher keine Zulassung für diese Checkpoint-Inhibitoren vor. Grundlage für die Zulassung durch die FDA für Nivolumab war die CheckMate 040-Studie mit 262 Patienten [410], in der 20 % der Patienten entweder eine komplette (CR) oder partielle (PR) Remission, 45 % eine stabile Erkrankung (SD) und 32 % eine Tumorprogression (PD) als sog. „Best Response“ erreicht haben. Die mediane Dauer des Tumoransprechens lag bei 17 Monaten, was darauf hindeutet, dass einige Patienten erheblich von der Therapie profitieren. Klinische Charakteristika oder Biomarker, die ein Therapieansprechen vorhersagen könnten, sind bisher nicht bekannt. Vergleichbare Daten konnten für Pembrolizumab in der Keynote 224-Studie

gezeigt werden [411], für die aktuell ein Update publiziert wurde: CR oder PR bei 18 %, SD bei 43 % und PD bei 34 % der Patienten als "best response" [412]. Für Patienten mit einem Ansprechen wird eine mediane Zeit von 21 Monaten bis zum Progress berichtet, das mediane Gesamtüberleben in dieser Studie lag bei 13,2 Monaten. In der Zwischenzeit sind randomisierte Phase-III-Daten in der Erstlinie für Nivolumab vs. Sorafenib [379], und in der Zweitlinie Pembrolizumab vs. Placebo (Keynote 240) [413], vorgestellt worden, ohne dass in diesen Studien ein signifikanter Vorteil für die Immuntherapie gezeigt werden konnte. Im Gegensatz dazu konnte in der KEYNOTE-394 Studie eine signifikante Verbesserung des Überlebens für Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo erreicht werden, allerdings wurde diese Studie ausschließlich im asiatischen Raum rekrutiert [414].

Faktoren, die zu einem negativen Studienergebnis beigetragen haben dürften, sind u.a. die Tatsache, dass nur eine Subgruppe von Patienten von der Therapie deutlich profitieren, die Postprogressions-Therapien im Kontrollarm (u.a. Nivolumab oder Pembrolizumab), sowie fehlende Biomarker für die Therapiestratifizierung. Grundlage für die FDA-Zulassung von Nivolumab mit Ipilimumab war die Phase I/II CheckMate 040 Studie, bei der unterschiedliche Dosierungen von Ipilimumab und Nivolumab in drei Armen getestet worden sind. Zugelassen wurde die viermalige Gabe von Ipilimumab 3 mg/kg KG in Kombination mit Nivolumab 1 mg/kg KG alle 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Nivolumab. Mit dieser Therapie wurde in einer Gruppe von 50 Patienten eine Ansprechrates von 32 % erzielt mit einer Komplettremission bei 4 Patienten und partiellen Remission bei 12 Patienten, das mediane Gesamtüberleben lag bei 22,8 Monaten [415].

Die für das HCC hohe Rate an objektivem Therapieansprechen und die in den Studien berichtete mediane Dauer des Therapieansprechens zwischen 14 und 23 Monaten sprechen dafür, dass einzelne Immuntherapie-naive Patienten mit HCC deutlich von einer Therapie mit PD1-/ PD-L1-Hemmung profitieren können.

### 3.5.6 Fibrolamelläres Karzinom

| 3.82                          | Evidenzbasiertes Statement  | neu 2023 |
|-------------------------------|---|----------|
| Level of Evidence<br><b>5</b> | Für das fibrolamelläre HCC (flHCC) gibt es bisher keine Phase II oder III Studien aus denen Therapieempfehlungen abgeleitet werden können.<br><br>Individuelle Therapieoptionen ergeben sich lediglich aus retrospektiven Fallserien und Einzelfallberichten. |          |
|                               | 5: Nach ausführlicher Recherche, konnte keine ausreichende Datenlage zur Erstellung einer Empfehlung gefunden werden.   |          |
|                               | Starker Konsens   |          |

flHCC ist ein seltener Tumor, welcher vor allem während der Adoleszenz und dem jungen Erwachsenenalter auftritt mit einem medianen Alter von ca. 22 Jahren [416]. Als besonderes Kennzeichen weisen nahezu alle flHCCs das Fusionsgen DNAB1-PRKACA auf [417]. Kurative Behandlungsoptionen bestehen nur durch eine chirurgische Resektion oder Lebertransplantation. Es gibt bisher keine etablierten Systemtherapien für fortgeschrittene Tumorerkrankungen [416]. Eine Analyse von 300 Fällen

aus der Datenbank Surveillance, Epidemiology and End Results Registry (SEER) in den USA zwischen 2000 und 2016 ergab keine signifikante Änderung der Mortalität beim Einsatz von Chemotherapie [418], was eine weitgehende Resistenz gegenüber klassischer Chemotherapie nahelegt.

Systemtherapien in der Literatur orientieren sich an retrospektiven Untersuchungen z.B. Gemcitabin und Oxaliplatin (GEMOX), 5-fluorouracil (5-FU) und Oxaliplatin, 5-FU und Interferon oder Sorafenib, wobei für pädiatrische Fälle eine Orientierung an Hepatoblastom-spezifischen Regimen berichtet worden ist [416], [419], [420]. Reproduzierbare Therapieerfolge aus größeren Studien, abgesehen von Einzelfallberichten mit einer länger anhaltenden Stabilisierung wie unter Sorafenib [421], einer Komplettremission unter GEMOX [422], oder einem Ansprechen auf 5-FU und Interferon bei 5 von 8 Patienten [423], wurden jedoch nicht berichtet.

Eine Analyse von 32 fHCCs zeigte bei 63% eine PD-L1 Expression von Tumorzellen und bei 69% konnte eine positive PD-L1 Expression bei Tumor-infiltrierenden Immunzellen nachgewiesen werden [424], so dass eine Checkpoint-Inhibition oder immuntherapeutische Ansätze als vielversprechende Optionen aktuell diskutiert werden.

Für Checkpointinhibitoren konnte in einer retrospektiven Analyse von 19 Patienten unabhängig vom PD-L1 Status ein Ansprechen bei 3 Patienten (16 %) und eine Krankheitsstabilisierung bei weiteren 4 Patienten (21 %) gezeigt werden [425]. In einem weiteren Bericht erreichte ein Patient mit einer Tumorzellexpression von PD-L1 von 10 % eine Komplettremission mit Nivolumab [421]. Eine anhaltende Komplettremission konnte auch für Nivolumab plus Ipilimumab in einem PD-L1 negativen fHCC mit niedriger Mutationslast (1,6 Var/MB), welches interessanterweise nicht auf eine Therapie mit Atezolizumab angesprochen hat, erreicht werden [426]. Die potenzielle Wirksamkeit von dieser Kombination legt eine weiterer Fallbericht nahe [427]. Bei einem weiteren fHCC mit niedriger Mutationslast (2 Var/MB) und negativer PD-L1 Expression konnte eine Komplettremission mit einer Kombination von 5-FU, IFN alfa-2b und Nivolumab erreicht werden mit nachfolgender Lebertransplantation [428]. Zusammenfassend legen diese Beobachtung nahe, dass Checkpoint-Inhibitoren möglicherweise unabhängig von einer PD-L1 Expression oder hohen Mutationslast bei dieser Tumorentität, zumindest in einer Subgruppe, wirksam sein könnten. Für konkrete Therapieempfehlungen werden dringend weitere Studiendaten zur Behandlung des fHCC benötigt.

### 3.5.7 Kombinierte Hepato-Cholangiokarzinome (c(ombined) HCC/CCA))

| 3.83                          | Evidenzbasiertes Statement   | neu 2023 |
|-------------------------------|--|----------|
| Level of Evidence<br><b>5</b> | Für die HCC / CCA Mischtumoren (combined or mixed HCC and CCA; cHCC-CCA) gibt es bisher keine Phase II oder III Studien, aus denen Therapieempfehlungen abgeleitet werden können.<br><br>Individuelle Therapieoptionen ergeben sich lediglich aus retrospektiven Fallserien und Einzelfallberichten. |          |
|                               | 5: Nach ausführlicher Recherche, konnte keine ausreichende Datenlage zur Erstellung einer Empfehlung gefunden werden.  |          |
|                               | Starker Konsens  |          |

| 3.84      | Konsensbasierte Empfehlung   | neu 2023 |
|-----------|--|----------|
| <b>EK</b> | In einer palliativen Situation bei Patienten mit ECOG 0 - 1 sollte bei der Diagnose eines cHCC-CCA eine molekulare Charakterisierung des Tumors und Vorstellung in einem Interdisziplinären/Molekularen Tumorboard erfolgen. |          |
|           | Starker Konsens  |          |

Findet sich neben der hepatozellulären Differenzierung eine biliäre Differenzierungskomponente liegt die seltene Form eines kombinierten HCC/(i)CCA Mischtumors vor (combined or mixed HCC and CCA; cHCC-CCA) [429], [430], [431].

Eine detaillierte Charakterisierung von 133 cHCC-CCAs aus dem asiatischen Raum konnte die Heterogenität dieser Gruppe von Tumoren aufzeigen [432]. Die molekularen Muster zeigten in dieser Studie für einige der Tumore Veränderungen die gehäuft beim HCC auftreten, für andere Tumore Muster, die gehäuft beim CCA beobachtet werden. So konnten z.B. bei 6,5% der Fälle FGFR-Fusionen oder bei 5 % IDH1 Mutationen nachgewiesen werden, die beide typischerweise beim CCA auftreten und dort therapie relevant sind [432].

Daten für eine Systemtherapie beschränken sich auf retrospektive Analysen und stammen aus den Jahren 1999 bis 2020. Unklar bleibt dabei die Vergleichbarkeit der Charakterisierung dieser seltenen Tumore, da sich die Diagnosekriterien in diesem langen Zeitraum kontinuierlich weiterentwickelt haben. Mit diesen Einschränkungen kann aus den retrospektiven Daten die Tendenz für eine Wirkung einer Platinhaltigen Systemtherapie abgeleitet werden, für Tyrosinkinase-Inhibitoren gibt es widersprüchliche Beobachtungen.

Eine retrospektive Analyse aus Frankreich aus den Jahren 2009 bis 2020 verglich 25 Patienten die mit Tyrosinkinaseinhibitoren (TKIs) behandelt worden sind mit 54 Patienten, die eine Platin-basierte Therapie erhielten. Die Ansprechraten zeigten keine

statistischen Unterschied für die Ansprechraten mit 10 % (TKI) bzw. 15 % (Platin-basierte Therapie), das PFS oder OS [433].

In einer weiteren retrospektiven Analyse aus Korea aus dem Zeitraum 1999 bis 2015 wurden von 62 Patienten mit Sorafenib und Patienten mit Systemtherapie 37 Patienten mit zytotoxischer Chemotherapie behandelt [434]. Die beiden Patientengruppen (Sorafenib vs. Systemtherapie) unterschieden sich nicht in Bezug auf Ansprechrate (10 % vs. 22 %), PFS (4,2 vs. 2,9 Monate) oder medianem Gesamtüberleben (10,7 vs. 10,6 Monaten).

Eine weitere Arbeit aus Japan [435], untersuchte den Verlauf von 36 Patienten aus dem Zeitraum 2002 bis 2015. Die Erstlinientherapie bestanden aus Gemcitabin und Cisplatin (Gem/Cis) bei 12, 5-FU/Cisplatin bei 11 und Sorafenib bei 5 Patienten. Das mediane Gesamtüberleben dieser drei kleine Gruppen lag für Gem/Cis bei 11,9, für 5-FU/Cis bei 10,2 und für Sorafenib bei 3,5 Monaten. Eine multivariate Analyse zeigte einen schlechteren Verlauf mit Sorafenib im Vergleich zu Gem/Cis. Eine kleine retrospektiven Serie von 7 Fällen aus dem Zeitraum 2009 bis 2014 aus den USA konnte eine Krankheitskontrolle nur unter dem Einsatz von Gemcitabin mit einer Platin-haltigen Therapie erreicht werden, nicht jedoch mit Sorafenib oder FOLFIRI [436].

In einer weiteren retrospektiven Untersuchung aus dem Zeitraum zwischen 1999 und 2016 erhielten 57 Patienten eine Gemcitabin-basierte Systemtherapie, 41 kombiniert mit Platin, 16 mit 5-FU [437]. Während das mediane Gesamtüberleben bei beiden Gruppen knapp unter 12 Monaten lag, konnte durch die Kombination mit Platin häufiger eine Krankheitsstabilisierung (78 % vs. 39 %) erreicht werden.

Eine Arbeit aus Frankreich aus dem Zeitraum 2008 bis 2017 legt zumindest eine gewisse Wirksamkeit für die Kombination von Gemcitabin und entweder Cis- oder Oxaliplatin nahe [438]. Behandelt wurden 18 Patienten mit GEMOX, 9 mit GEMOX plus Bevacizumab und 3 mit Gem/Cis. Von 28 auswertbaren Patienten zeigten 8 eine partielle Remission (29 %), 14 eine Krankheitsstabilisierung (50 %) und 6 (21 %) eine Progression bei der ersten Kontrolle. Das mediane PFS betrug 9,0 und das mediane Gesamtüberleben 16,2 Monate.

### 3.5.8 Adjuvante, perioperative oder neoadjuvante Therapie

Eine zugelassene Systemtherapie für die adjuvante Behandlung liegt bisher nicht vor. Die Phase III IMbrave050-Studie untersucht die Kombination Atezolizumab und Bevacizumab nach kurativer Resektion oder Ablation. Eingeschlossen wurden Patienten nach vollständiger Entfernung oder Ablation des Tumors ohne makrovaskuläre Invasion (Vp1 und Vp2 konnten eingeschlossen werden) und ohne Fernmetastasen. Aktuell wurde mitgeteilt, dass die Studie ihren primären Endpunkt des rezidivfreien Überlebens erreicht hat (Pressemitteilung Genetec, 18.01.23). Weitere Daten zu dieser Studie sind bisher nicht berichtet worden.

Für andere Substanzen liegt bisher kein Wirkungsnachweis in der Adjuvanz vor. Die STORM-Studie untersuchte Sorafenib als adjuvante Therapie bei Patienten mit HCC nach einer chirurgischen Resektion oder lokalen Ablation [439]. Einschlusskriterien für die Resektion waren eine singuläre Läsion und für die Ablation eine singuläre Läsion  $\leq 5$  cm bzw. bis zu 3 Läsionen  $\leq 3$  cm. Weiterhin Child-Pugh  $\leq 7$ , kein Aszites, ECOG 0 und AFP-Wert  $\leq 400$  ng/ml. Insgesamt wurden 1114 Patienten für Sorafenib oder Placebo randomisiert und über einen Behandlungszeitraum von 4 Jahren oder bis zum Rezidiv behandelt. Der primäre Endpunkt des rezidivfreien Überlebens zeigte

keinen Unterschied mit einem medianen Zeitraum von 33,3 Monaten mit Sorafenib und 33,7 Monaten ohne Sorafenib. Es zeigte sich ebenfalls kein Einfluss auf das Gesamtüberleben als sekundärer Endpunkt.

| 3.85      | Konsensbasierte Empfehlung   | neu 2023 |
|-----------|--|----------|
| <b>EK</b> | Wenn Tumoren ohne Fernmetastasen primär nicht als kurativ eingeschätzt wurden und ein Ansprechen unter einer Tumorthherapie zeigen, sollte eine erneute Vorstellung im Tumorboard mit der Frage einer sekundären potentiell kurativen Therapie erfolgen. |          |
|           | Konsens  |          |

In den Zulassungsstudien für A+B oder D+T wurden Ansprechraten (CR + PR) zwischen 20 und 30 % berichtet, zusätzlich konnte bei weiteren Patienten ein Rückgang der Tumorausdehnungen beobachtet werden [373], [370]. Vor diesem Hintergrund gewinnt die Überprüfung einer sekundären Resektabilität bei gutem Therapieansprechen auch beim HCC an Bedeutung.

Zunehmend werden kleinere Phase II Studien berichtet, welche den Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren perioperativ als machbar einstufen. Interessant sind Beobachtungen, die durch lediglich kurzzeitige präoperative Behandlungen ausgeprägte Nekroseareale in den Tumoren bis zur Komplettremission erreichen können. Diese Beobachtungen sind für den klinischen Alltag bedeutsam, wenn durch ein Therapieansprechen eine sekundäre Operabilität erreicht werden kann. Erste Daten weisen auch darauf hin, dass durch die perioperative Therapie eine Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens möglich sein könnte.

In einer Fallserie von 15 Patienten, die in einem interdisziplinären Board als nicht resektabel eingeschätzt worden sind, erfolgte eine neoadjuvante Therapie mit Cabozantinib über 8 Wochen und die viermalige Gabe von Nivolumab [440]. Geplant war eine chirurgische Reevaluation nach 10 Wochen. Eine Resektion erhielten nachfolgend 12 Patienten (80 %). 5 Tumore zeigten bei der pathologischen Beurteilung mehr als 90 % Tumornekrose mit einer kompletten pathologischen Remission. Nach 12 Monaten zeigten 5 von 12 Patienten jedoch ein Rezidiv.

In einer randomisierten Phase II Studie bei Patienten mit operablem HCC konnte die Machbarkeit einer perioperativen Immuntherapie gezeigt werden [441]. Vor der OP erhielten alle Patienten 3 Gaben Nivolumab, in einem Arm zusätzlich einmalig Ipilimumab. Postoperativ erfolgte zusätzlich eine adjuvante Behandlung mit Nivolumab bis zu 2 Jahre, im Kombinationsarm wurden bis zu 4 Gaben Ipilimumab zusätzlich verabreicht. 2 Patienten mit Nivolumab und 3 Patienten mit der Kombinationstherapie zeigten am pathologischen Präparat eine komplette Remission. Die Datenanalyse ergab erste Hinweise, dass Patienten mit einer Komplettremission ein längeres krankheitsfreies Überleben aufweisen könnten.

Bei 21 Patienten mit operablem HCC, die lediglich zwei Gaben Cemiplimab (PD-1 Antikörper) präoperativ und 8 Zyklen postoperativ erhielten, konnte bei 4 Patienten eine Tumornekrose von mehr als 70 % beschrieben werden, bei einem Patienten eine vollständige Nekrose [442]. Eine weitere Studie bei Patienten mit operablem HCC erfolgte mit 3 Gaben des Antikörpers Camrelizumab (PD-1 Inhibitor) in Kombination mit

Apatinib präoperativ und weiteren 8 Zyklen postoperativ [443]. Nach erfolgreicher Resektion bei 17 Patienten zeigte wiederum ein Patient eine komplette pathologische Resektion und 3 weitere Patienten zwischen 90 % und 99 % Nekroseareale im Tumor.

Zusammenfassend zeigen diese Studien, dass durch kurzfristige Vortherapien unter dem Einsatz von Checkpointinhibitoren ein Ansprechen mit ausgeprägten Nekrosearealen in den Tumoren erreicht werden kann. Ob sich diese Beobachtungen allerdings auf weitere klinisch relevante Parameter übertragen lassen, ist derzeit noch unklar.

### 3.5.9 Verlaufskontrollen unter Systemtherapie

| 3.86      | Konsensbasierte Empfehlung   | geprüft 2023 |
|-----------|--|--------------|
| <b>EK</b> | Beim HCC unter Systemtherapie sollte alle 6 -12 Wochen die am besten geeignete Schnittbildgebung (CT oder MRT) durchgeführt werden. Die Interpretation im klinischen Alltag sollte sich an den Auswertepinzipien von RECIST 1.1 und mRECIST, sowie für Patienten unter einer Immuntherapie an iRECIST orientieren. |              |
|           | Starker Konsens  |              |

### 3.5.10 HCC bei Kindern und Jugendlichen

| 3.87      | Konsensbasierte Empfehlung  | geprüft 2023 |
|-----------|---|--------------|
| <b>EK</b> | Patienten <17 Jahre sollen einem pädiatrisch onkologischen Zentrum zugewiesen werden. |              |
|           | Konsens   |              |

Pädiatrische Patienten mit einem nichtmetastasierten HCC mit kompletter primärer Resektion haben ein ereignisfreies 5-Jahres-Überleben von 80 - 90 %, in allen anderen Situation von 10 - 20 % trotz Versuche mit verschiedensten Chemotherapiekombinationen [444], [445], [446]. Im Gegensatz zu erwachsenen Patienten findet man bei Kindern und Jugendlichen in fast 50 % ein Ansprechen auf Chemotherapie [445]. Es ist unklar, ob eine Chemotherapie nach primärer Resektion einen positiven Effekt hat, ist aber internationaler Standard in der pädiatrischen Onkologie. In der PHITT-Studie erhalten Patienten ohne eine Grunderkrankung der Leber nach primärer Resektion 4 Blöcke Cisplatin/Doxorubicin (PLADO). Die internationale Standardtherapie bei nichtoperablem oder metastasiertem HCC ist die Kombination von Cisplatin/Doxorubicin (PLADO) zusammen mit Sorafenib [447]. Gemcitabine/Oxaliplatin (GemOx) zeigte in einer pädiatrischen Pilotstudie ein Ansprechen von 30 %, deshalb wird in der PHITT-Studie ein intensiviertes Schema mit PLADO/GemOx/Sorafenib gegenüber dem Standardarm geprüft. Primäres Ziel ist es, mehr Patienten einer kompletten Remission zuführen zu können. Die PHITT-Studie ist offen für Patienten < 30 Jahre.

## 3.6 Supportivtherapie des Hepatozellulären Karzinoms und der biliären Karzinome

Zur supportiven Therapie von onkologischen Patienten gibt es eine S3-Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie, die auch für Patienten mit HCC/CCA gültig ist:

Siehe: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/>

In der S3-Leitlinie zur supportiven Therapie von onkologischen Patienten wird auf die folgenden Themen detailliert eingegangen:

- Tumorthherapie-induzierte Anämie
- Prophylaxe der Tumorthherapie-induzierten Neutropenie mit granulopoetischen Wachstumsfaktoren
- Tumorthherapie-induzierte Nausea und Emesis
- Tumorthherapie-induzierte Diarrhoe
- Orale Mucositis durch systemische Tumorthherapie
- Tumorthherapie-induzierte Hauttoxizität
- Neurotoxizität – Chemotherapie-induzierte periphere Neuropathie (CIPN)
- Ossäre Komplikationen
  - Ossäre Manifestationen
  - Medikamentöse Intervention
  - Chirurgische Intervention
  - Strahlentherapeutische Intervention
  - Radionuklidtherapie
  - Therapieassoziierte Osteoporose
- Paravasate
- Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie
  - Radiogene Enteropathie/ Enteritis
  - Chronische Enteropathie/ Enteritis- Therapie der chronischen Diarrhoe
  - Radiogene Proktitis
  - Späte radiogene Proktitis
  - Radiodermatitis
  - Osteoradionekrose (ORN)
  - Radiogene Mukositis
  - Radiogene Xerostomie
  - Radiogene Pneumonitis
  - Radiotherapie-induzierte Nausea und Emesis
  - Strahlenfolgen an Gehirn und Rückenmark

### 3.6.1 Ernährung

| 3.88      | Konsensbasierte Empfehlung   | geprüft 2023 |
|-----------|--|--------------|
| <b>EK</b> | Mangelernährung beeinträchtigt die Lebensqualität und Therapietoleranz.<br>Eine Mangelernährung sollte erfasst und behandelt werden. |              |
|           | Starker Konsens  |              |

Mangelernährung bei Krebserkrankungen, wie sie auch bei HCC Patienten oftmals vorliegt [448], [449], wird mit vermehrten Komplikationen, längerer Krankenhausverweildauer, schlechterer Lebensqualität, höheren Toxizitäten der Antitumorthherapie und Mortalität in Verbindung gebracht [450]. Das Vorliegen einer präoperativen Mangelernährung bei HCC Patienten mit Leberresektion ist assoziiert mit erhöhter postoperativer Komplikationen und längere Krankenhausverweildauer [449], [451].

Mangelernährung sollte anhand der GLIM Criteria diagnostiziert werden [452]. In der aktuellen ESPEN Leitlinie „klinische Ernährung bei Lebererkrankungen“ wird zur Bestimmung der Mangelernährung der Nutritional Risk Score (NRS 2002) oder Minimal Nutrition Assessment (MUST) oder The Royal Free Hospital Nutrition Prioritizing Tool (RFH-NPT) empfohlen. Sarkopenie bei Patienten mit HCC ist mit schlechter Therapieverträglichkeit sowie erhöhter Mortalität assoziiert [453], [454], [455], [456], [457]. Geringe Handkraftstärke und niedriger Phasenwinkel alpha (gemessen mit der Body Impedance Analyse) können Auskunft über ein erhöhtes Mortalitätsrisiko geben [458]. Da in den meisten Fällen das HCC in einer zirrhotischen Leber vorliegt, können bei Sarkopenie Ernährungsmaßnahmen wie ausreichende Energie und Eiweißzufuhr sowie Bewegung in Analogie zu den Empfehlungen für Leberzirrhose gegeben werden [458]. Patienten mit einem HCC oder CCA und Mangelernährung sollten eine prozessorientierte Ernährungsberatung von qualifizierten Ernährungsfachkräften erhalten, ggf. Einsatz von enteraler / parenteraler Ernährung [450].

### 3.6.2 Palliativmedizinische Behandlung beim HCC/CCA

Palliativversorgung ist definiert als ein Ansatz zur Verbesserung der Lebensqualität von Patienten und ihren Familien, die mit Problemen konfrontiert sind, welche mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung einhergehen. Dies geschieht durch Vorbeugen und Lindern von Leiden durch frühzeitige Erkennung, sorgfältige Einschätzung und Behandlung von Schmerzen sowie anderen Problemen körperlicher, psychosozialer und spiritueller Art.

Beim Leberzellkarzinom und Gallengangskarzinom sollten hier vor allem die Empfehlungen zum Thema Pruritus, Inappetenz, Übelkeit und Schmerzen Beachtung finden.

An dieser Stelle sei auf die allgemeinen Empfehlungen hingewiesen, wie sie in der „Erweiterten S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ (AWMF-Registernummer: 128/001OL) ausführlich beschrieben werden und im September 2020 veröffentlicht wurden. (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/>).

Dort finden sich auch wichtige Empfehlungen zu Versorgungsstrukturen in der Palliativmedizin, inklusive eines Behandlungspfades für Patienten und Angehörige, da den Angehörigen bei der Betreuung dieser Patientengruppe eine wichtige Rolle zukommt.

### 3.6.3 Integration von Palliativversorgung

Eine Palliativversorgung kann nur bei rechtzeitiger Einbeziehung in den Behandlungsverlauf von Patienten besonders wirksam sein. Es gelten daher auch hier die allgemeinen Empfehlungen für die Integration von Palliativversorgung, gemäß der o.g. S3-Leitlinie.

| 3.89      | Konsensbasierte Empfehlung  | geprüft 2023 |
|-----------|---|--------------|
| <b>EK</b> | Alle Patienten mit einer Krebserkrankung sollen unabhängig vom Krankheitsstadium Zugang zu Informationen über Palliativversorgung (z. B. durch Auslage von Flyern) haben. |              |
|           | Starker Konsens   |              |

| 3.90                          | Evidenzbasierte Empfehlung  | geprüft 2023 |
|-------------------------------|---|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>A</b>   | Allen Patienten soll nach der Diagnose einer nichtheilbaren Krebserkrankung eine Palliativversorgung angeboten werden, unabhängig davon, ob eine tumorspezifische Therapie durchgeführt wird. |              |
| Level of Evidence<br><b>1</b> | [459], [460], [461], [462], [463], [464], [465], [466], [467]<br>1: Leitlinienadaptation S3-Leitlinie Palliativmedizin Langversion 2.2.-September 2020  |              |
|                               | Konsens   |              |

## 3.6.3.1 Zeitpunkt der Integration von Palliativversorgung beim HCC/CCA

| 3.91      | Konsensbasierte Empfehlung  | geprüft 2023 |
|-----------|---|--------------|
| <b>EK</b> | Allen Patienten mit einem HCC im Stadium BCLC D sollte aktiv eine Palliativversorgung angeboten werden. |              |
|           | Starker Konsens   |              |

| 3.92      | Konsensbasierte Empfehlung   | geprüft 2023 |
|-----------|--|--------------|
| <b>EK</b> | Allen Patienten mit einem Cholangiokarzinom im Stadium IV nach UICC-Klassifikation soll eine Palliativversorgung angeboten werden. |              |
|           | Starker Konsens  |              |

Die Surprise-Question: „Würde ich mich wundern, wenn der Patient in den nächsten 12 Monaten verstirbt“ ist ein Screening-Tool zur Identifikation von Patienten mit einem palliativmedizinischen Versorgungsbedarf. Beantwortet man diese Frage mit „Nein“, sollte man über eine palliativmedizinische Erstvorstellung nachdenken [468], [469], [470], [471]. Die Beantwortung dieser Frage und die Einschätzung der Prognose sind bei der großen Auswahl neuer Therapiemöglichkeiten nicht immer einfach.

Minimalstandard sollte jedoch sein, in Anlehnung an die Leitlinie der „European Association for the Study of the Liver“, dass allen Patienten ab einem Stadium D nach BCLC, aktiv eine Palliativversorgung angeboten wird [2]. Beim Cholangiokarzinom, sollten Patienten ab einem Stadium IV nach UICC (Union for International Cancer Control) eine palliativmedizinische Vorstellung angeboten werden.

### 3.6.4 Palliative Symptomkontrolle bei Patienten mit HCC/CCA

#### Allgemeine Symptomkontrolle

Für die palliative Symptomkontrolle verweisen wir hier auf die aktuellen Empfehlungen der „Erweiterten S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ (AWMF-Registernummer: 128/001OL). Nur auf die Behandlung des Pruritus, als häufiges und belastendes Symptom, wird hier gesondert und gezielt eingegangen.

#### Pruritus

| 3.93      | Konsensbasierte Empfehlung   | geprüft 2023 |
|-----------|--|--------------|
| <b>EK</b> | Der Pruritus sollte analog der AWMF-S2k-Leitlinie Pruritus behandelt werden. |              |
|           | Starker Konsens  |              |

Pruritus ist ein häufiges Symptom beim fortgeschrittenen HCC und CCA. Dabei ist der Pruritus wahrscheinlich nicht alleine als Begleiterscheinung des Ikterus infolge einer mechanischen Cholestase oder eines Leberzellerfalls zu werten, sondern kann unabhängig davon auch Teil des paraneoplastischen Syndroms bei malignen Grunderkrankungen sein [472]. Dabei können die interindividuelle Wahrnehmung und Beeinträchtigung von Pruritus stark variieren. Eine zirkadiane Rhythmik mit Verschlimmerung am späten Nachmittag bis in die Nacht ist häufig. Im Einzelfall kann Pruritus die Lebensqualität derart beeinträchtigen, dass Depression und Suizidalität die Folgen sind. Die Quantifizierung des Schweregrades von Pruritus zu wissenschaftlichen Zwecken erfolgt indirekt durch Messung der Kratzaktivität. Therapiestudien zur Behandlung des Pruritus beim Hepatozellulären Karzinom liegen nicht vor. Die hier aufgeführten Daten beziehen sich auf chronische, nichtmaligne Lebererkrankungen [473], [474]. Bezüglich der medikamentösen Behandlung des Pruritus ist die Studienlage begrenzt. Rifampicin in einer Dosierung von 300-600 mg/d bzw. 10mg/kg KG/d oral [475], [476], Naltrexon 25-50 mg/d oral [477], oder Cholestyramin 10-15 mg/kg KG/d oral zeigten in mehreren Studien Wirksamkeit. Die Wirksamkeit von Naloxon 0,2 µg/kg KG/min intravenös [478], und des Serotonin Reuptake Inhibitors Sertralin 75-100 mg/d [479], konnten in jeweils einer randomisierten Studie gezeigt werden. Die Studienlage für Ursodesoxycholsäure bezüglich der Verbesserung des Pruritus ist nicht überzeugend. Während Ursodesoxycholsäure bei der PBC und der PSC in dieser Hinsicht nicht wirksam ist [480], [481], führt es bei Frauen mit intrahepatischer Schwangerschaftscholestase zu einer Besserung [482]. Die Ergebnisse zu Ondansetron sind widersprüchlich. Einzelfallbeschreibungen oder Fallserien gibt es für Propofol intravenös, Lidocain intravenös, Dronabidol oral, Butorphanol nasal sowie Phenobarbital oral.

Nichtmedikamentöse Behandlungsversuche umfassen die Phototherapie, Plasmapherese- und separation, die extracorporeale Albumin-Dialyse (MARS), nasobiliäre Sonden zur Ableitung und topische Behandlungen, z.B. mit Lokalanästhetika oder Glucocorticoiden. Empfehlungen zur Behandlung des Pruritus finden sich zusammengefasst in der aktuellen AWMF-S2k-Leitlinie (<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/013-048.html>).

### 3.6.5 Rehabilitation, Sport- und Bewegungstherapie

| 3.94      | Konsensbasierte Empfehlung   | geprüft 2023 |
|-----------|--|--------------|
| <b>EK</b> | Patienten mit HCC/CCA sollten zu körperlichen Aktivitäten und/oder Bewegungstherapie motiviert werden. |              |
|           | Starker Konsens  |              |

Es gibt keine spezifischen Studien zu Patienten mit HCC und dieser Fragestellung. In einer kleinen Studie mit 20 Patienten vor und nach orthotoper Lebertransplantation wird die aerobe Kapazität von Patienten mit chronischen Lebererkrankungen untersucht [483]. Die verminderte Sauerstoffkapazität wird als ein prognostischer Faktor angesehen und korreliert mit der Mortalität nach Lebertransplantation [484], [485]. Es besteht ein Zusammenhang zwischen dem Peak-Flow und dem Stadium der Lebererkrankung [483], [484]. Ein spezielles Rehabilitationsprogramm für diese Patienten wird vorgeschlagen [485]. Um die Muskelmasse der Patienten mit chronischen Lebererkrankungen und HCC zu erhalten, sollten ein leichtes Ausdauer- und ein spezielles Muskelaufbautraining empfohlen werden.

| 3.95      | Konsensbasierte Empfehlung   | geprüft 2023 |
|-----------|--|--------------|
| <b>EK</b> | Der Nutzen einer Anschlussheilbehandlung und von Rehabilitationsmaßnahmen (hinsichtlich Lebensqualität, Leistungsfähigkeit, krankheitsfreiem Überleben, Gesamtüberleben) ist für das HCC/CCA nicht ausreichend evaluiert. Dennoch sollte den Patienten, die die Voraussetzungen erfüllen, eine AHB oder Rehabilitation angeboten werden. |              |
|           | Starker Konsens  |              |

| 3.96      | Konsensbasierte Empfehlung   | geprüft 2023 |
|-----------|--|--------------|
| <b>EK</b> | Die rehabilitative Therapie soll medizinische, pflegerische, aufklärende, trainierende und psychosoziale Maßnahmen umfassen, die dem individuellen Rehabilitationsbedarf angepasst werden. |              |
|           | Starker Konsens  |              |

Patienten mit chronischen Lebererkrankungen im fortgeschrittenen Stadium leiden unter Fatigue, welche auch bei der Mehrheit der Patienten nach einer Lebertransplantation bestehen bleibt [485], [486]. Dabei verspüren die Patienten weniger eine psychovegetative Erschöpfung, sondern vermehrt eine körperlich eingeschränkte Leistungsfähigkeit [486]. Daher sollte ein spezielles Rehabilitationsprogramm zur Verbesserung der kardiorespiratorischen Leistungsfähigkeit angeboten werden [485], [487]. Auftrag der Rehabilitation ist die möglichst weitgehende Beseitigung – zumindest aber Kompensation – tumor- oder therapiebedingter Folgen sowie die Hilfestellung

bei der Akzeptanz verbleibender Behinderungen mit dem Ziel einer selbstbestimmten Teilhabe am gesellschaftlichen Leben.

Zum Stellenwert rehabilitativer Maßnahmen bei Patienten mit hepatozellulärem oder biliären Karzinom liegt keine auswertbare Literatur vor. Für die rehabilitative Maßnahme sind ausgewiesene Reha-Zentren bzw. Kliniken mit gastrointestinaler und onkologischer Expertise zu bevorzugen, die den Standards des Qualitätssicherungsverfahrens der Deutschen Rentenversicherung entsprechen. Ziel jeder Rehabilitation sind Sicherung und erforderlichenfalls Verbesserung der Lebensqualität des Betroffenen, wobei die Notwendigkeit dieser Maßnahmen individuell einzuschätzen ist.

Rehabilitation ist vom Gesetzgeber als sozialer Anspruch definiert (SGB I, § 19). Art und Umfang der erforderlichen Leistungen werden im SGB I (§ 29), SGB V (Krankenversicherung), SGB VI (Rentenversicherung), SGB III (Arbeitsförderung), ferner im RehAnglG und im SGB IX konkretisiert. Der Rehabilitationsbedarf nach Behandlung von hepatozellulären oder biliären Karzinomen ist äußerst variabel und im Wesentlichen abhängig von Art und Ausmaß des operativen Vorgehens sowie der Therapiefolgen. Rehabilitationsverfahren sollten bei definiertem Rehabilitationsbedarf und individueller Rehabilitationsfähigkeit möglichst im Anschluss an die Primärtherapie stattfinden. Daten, die die Wertigkeit von Rehabilitationsverfahren ausreichend belegen, existieren nicht.

Eine psychosoziale Beratung und gegebenenfalls Betreuung ist wünschenswert bei Problemen der psychischen Verarbeitung des Tumorleidens, bei Therapiefolgen, bei sozialen Anpassungsstörungen sowie bei der beruflichen Wiedereingliederung [488], [467]. Kontakte mit erfahrenen Gleichbetroffenen können gerade bei der psychischen Verarbeitung oder der Anpassung an eine veränderte Lebenssituation die wesentliche Hilfe für einen Neubetroffenen darstellen. Gleichbetroffene können durch ihr eigenes Beispiel sowie ihre Erfahrungen im Alltagsleben mit Krankheit und Behinderung glaubwürdig vermitteln, dass eine hohe Lebensqualität auch dann möglich ist. Deswegen sollten Kontaktaufnahmen oder Vermittlung zu Selbsthilfeorganisationen erfolgen. Hier sei auf die parallel entstehende Patientenleitlinie verwiesen sowie auf die Homepages der an der Leitlinie beteiligten Patientenvertreter (<http://www.lebertransplantation.eu>, [www.deutsche-leberstiftung.de/](http://www.deutsche-leberstiftung.de/) und [www.leberhilfe.org/](http://www.leberhilfe.org/)).

### 3.6.6 Psychoonkologie

Zur psychoonkologischen Versorgung liegt ebenfalls eine S3-Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie vor, die auch für Patienten mit HCC/CCA gültig ist:

<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/psychoonkologie/>.

| 3.97      | Konsensbasierte Empfehlung  | geprüft 2023 |
|-----------|---|--------------|
| <b>EK</b> | Die Erfassung der psychischen Belastung sowie die psychoonkologische Behandlung sollten, wie in der S3-Querschnittsleitlinie Psychoonkologie beschrieben, erfolgen. |              |
|           | Starker Konsens   |              |

Patienten mit HCC beschrieben eine schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung [489]. Schmerzen, Fatigue, Übelkeit und Leistungsfähigkeit waren mit der schlechteren gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert [490]. Es ist wichtig zu bemerken, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität sich mit zunehmendem TNM-Stadium weiter verschlechterte [491]. Darüber hinaus zeigten Patienten mit HCC eine höhere Prävalenz von depressiven Symptomen [492], und Ängstlichkeit [493], im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung, wobei die Depressivität zu Schlafstörungen und Fatigue beitrug [494]. Nicht zuletzt hatten die Patienten mit einer fortgeschrittenen HCC-Erkrankung bei Diagnosestellung ein höheres Risiko für einen Suizid während des ersten Jahres nach Diagnosestellung [495].

Wie erwartet, führten die Chirurgie [496], Interventionen wie Chemoembolisation [497], und Radiotherapie [490], zu einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit HCC:

Patienten mit HCC berichteten häufig von einer mangelnden Information [498], was auf die Wichtigkeit der Psychoedukation in der Supportivtherapie des HCC hinweist. Dies sollte frühzeitig angeboten werden [498]. Darüber hinaus sollten Ängstlichkeit und Depressivität frühzeitig erhoben und ein psychoonkologisches Behandlungsangebot zeitnah erfolgen, da sich Ängstlichkeit und Depressivität maßgeblich auf das Behandlungsergebnis über einen längeren Zeitraum – mehrere Jahre – auswirken, was mit dem ‚Functional Assessment of Cancer Therapy- Hepatobiliary‘ (FACT-H) erhoben wurde [493]. Die psychoonkologische Behandlung verbesserte nicht nur Depressivität, Ängstlichkeit und gesundheitsbezogene Lebensqualität [492], sondern auch Nebenwirkungen der Tumorthherapie sowie krankheitsassoziierte Symptome wie Schmerzen [499], im Vergleich zur Kontrollgruppe welche keine psychoonkologische Behandlung erhielt.

## 3.6.6.1 Patientenzentrierte Kommunikation, Information und Aufklärung

| 3.98            | Konsensbasierte Empfehlung  | geprüft 2023 |
|-----------------|---|--------------|
| <b>EK</b>       | Die Kommunikation mit Patienten mit HCC/CCA und ihren Angehörigen soll wiederholt 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. |              |
| Starker Konsens |   |              |

Befragungen von Krebspatienten ergeben übereinstimmend Defizite hinsichtlich ihrer Bedürfnisse nach Information; diese zählen zu den wichtigsten und häufigsten ‚unmet needs‘ von Krebspatienten aller Diagnosen und Krankheitsstadien [500], [501]. Studien belegen günstige Auswirkungen angemessener Aufklärung und Informationsvermittlung hinsichtlich Krankheitsverarbeitung, besserem psychischen Befinden und höherer Lebensqualität [502], [503], [504], [505]. Professionelle kommunikative Kompetenz von Ärzten gewährleistet, dass Informationen im gesamten Krankheits- und Behandlungsverlauf angemessen, orientiert am jeweiligen Bedürfnis und auf eine für Patienten verständliche Weise vermittelt werden [505], [506], [507]. Patienten sollten ermutigt werden, dem Arzt mitzuteilen, welche Informationen aktuell für sie wichtig sind, wie umfassend und wie detailliert diese sein sollen. Ebenso ist ihre individuelle Präferenz hinsichtlich geteilter Entscheidungsfindung (z.B. zur Tumorbehandlung) zu klären und zu berücksichtigen [508], [509]. Behandlungsoptionen und mögliche Alternativen sollen klar und verständlich vermittelt werden, mit realistischen Informationen zur Wirksamkeit und zu potenziell nachteiligen Auswirkungen auf verschiedene Lebensbereiche; dies trifft bei Patienten mit HCC im Besonderen für die adäquate Vorbereitung auf eine Lebertransplantation zu [510], [511], [512]. Angehörige und weitere Bezugspersonen sollen, wann immer möglich, einbezogen werden. Die Präferenzen hinsichtlich patientenzentrierter Kommunikation (PZK) variieren [513], bei Tumorpatienten und können sich im zeitlichen Verlauf verändern. Besonders bei ungünstiger Prognose oder in fortgeschrittenen Krankheitsphasen bevorzugen Tumorpatienten eine patientenzentrierte Haltung ihrer Ärzte in Form von Verständnis, Empathie und Unterstützung [514], [515], [516]. Patienten, die ihren Arzt als ‚empathisch‘ und ‚aufmerksam‘ empfanden, waren nach der Konsultation zufriedener, psychisch weniger belastet und hatten eine höhere Selbstwirksamkeit [514], [517], [518]. Diese individuellen Anliegen, Bedürfnisse und Präferenzen sollen wiederholt im Krankheitsverlauf, insbesondere in kritischen Krankheitsphasen (Diagnose, Rezidiv/Progredienz) erfragt werden.

## 4 Diagnostik und Therapie der biliären Karzinome

### 4.1 Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung

#### 4.1.1 Risikofaktoren

| 4.1                           | Evidenzbasiertes Statement   | geprüft 2023 |
|-------------------------------|--|--------------|
| Level of Evidence<br><b>2</b> | <p>Risikofaktoren für die Entwicklung eines intra- oder extrahepatischen Cholangio-<br/>karzinoms sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adipositas</li> <li>• Alkoholabusus</li> <li>• Choledochus-Zysten</li> <li>• Cholelithiasis</li> <li>• Chronisch bakterielle Cholangitis</li> <li>• Chronisch entzündliche Darmerkrankungen</li> <li>• Chronische Hepatitis B-Virusinfektion</li> <li>• Chronische Hepatitis C-Virusinfektion</li> <li>• Diabetes mellitus</li> <li>• Leberregel</li> <li>• Leberzirrhose</li> <li>• Nichtalkoholische Fettlebererkrankung</li> <li>• Parasitäre Cholangitiden</li> <li>• Primär sklerosierende Cholangitis</li> <li>• Rauchen</li> <li>• Rezidivierende pyogene Cholangitiden</li> </ul> <p>Die Risikofaktoren sind in alphabetischer Reihenfolge aufgelistet.</p> |              |
|                               | <p><a href="#">[519]</a>, <a href="#">[520]</a>, <a href="#">[521]</a>, <a href="#">[522]</a>, <a href="#">[523]</a>, <a href="#">[524]</a>, <a href="#">[525]</a></p> <p>2: - 3 (Oxford 2011)</p>   |              |
|                               | <p>Starker Konsens</p>   |              |

| 4.2                           | Evidenzbasiertes Statement  | geprüft 2023 |
|-------------------------------|---|--------------|
| Level of Evidence<br><b>2</b> | Risikofaktoren für die Entwicklung eines Gallenblasenkarzinoms sind: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anatomische Anomalien der intra- und extrahepatischen Gallenwege</li> <li>• Cholelithiasis</li> <li>• Chronisch bakterielle und parasitäre Cholangitis</li> <li>• Diabetes mellitus</li> <li>• Gallenblasenpolypen</li> <li>• Porzellangallenblase</li> <li>• Primär sklerosierende Cholangitis</li> </ul> Die Risikofaktoren sind in alphabetischer Reihenfolge aufgelistet. |              |
|                               | <a href="#">[519]</a> , <a href="#">[520]</a> , <a href="#">[523]</a> , <a href="#">[524]</a> , <a href="#">[526]</a> , <a href="#">[527]</a><br>2: - 3 (Oxford 2011)   |              |
|                               | Starker Konsens   |              |

Cholangiokarzinome (CCA, synonym maligne biliäre Tumoren) sind eine heterogene Gruppe epithelialer Neoplasien, die meistens eine cholangiozytentypische Differenzierung aufweisen [\[528\]](#). Je nach anatomischer Lokalisation des Primärtumors werden intrahepatische (iCCA) von extrahepatischen (eCCA) CCA und vom Gallenblasenkarzinom unterschieden. Extrahepatische Tumoren werden weiter in perihiläre (synonym Klatskin-Tumor, pCCA) und distale CCA (dCCA) aufgeteilt. Diese Unterscheidung ist aufgrund unterschiedlicher Risikofaktoren, Unterschiede in Bezug auf molekulare und klinische Charakteristika und unterschiedlicher Therapieansätze relevant [\[529\]](#), [\[530\]](#).

In Deutschland wurden im Jahr 2016 etwa 5290 Menschen mit einem eCCA (etwa 68 %; darunter etwa 11 % pCCA) oder einem Gallenblasenkarzinom (etwa 32 %) diagnostiziert. Hinzu kommen etwa 2000 Patienten mit einem iCCA, die aufgrund der ICD-Kodierung als primäre maligne Lebertumoren erfasst werden. Somit liegt die Gesamtinzidenz in Deutschland bei mehr als 7000 Neuerkrankungen/Jahr (<http://krebsdaten.de>). Die Inzidenz in Deutschland ist in den letzten 20 Jahren aufgrund der Zunahme des iCCA angestiegen. Mit zunehmendem Lebensalter steigt das Risiko kontinuierlich an. In den letzten 20 Jahren ist die Inzidenz des CCA bei Frauen, insbesondere durch die sinkende Gallenblasenkarzinom-Inzidenz, leicht rückläufig.

Die Inzidenz der verschiedenen anatomischen Tumorlokalisationen variiert weltweit erheblich, vermutlich aufgrund unterschiedlicher Prävalenzen von Risikofaktoren [\[531\]](#). In Südostasien ist die CCA-Inzidenz höher als in anderen Ländern. Ein wichtiger Risikofaktor dort sind parasitäre Infektionen mit Leberegeln wie *Opisthorchis viverrini* oder *Clonorchis sinensis*, die zu chronischen Cholangitiden führen [\[532\]](#), [\[533\]](#). Infektionen mit *Opisthorchis viverrini* oder *Clonorchis sinensis* sind endemisch in Südostasien und sind mutmaßlich jährlich für mehr als 7000 CCA-Neuerkrankungen in dieser Region verantwortlich [\[534\]](#). In westlichen Ländern spielen Leberegel-Infektionen als CCA-Risikofaktor keine nennenswerte Rolle. Weitere etablierte Risikofaktoren mit deutlich höherer Inzidenz in Südostasien sind eine Cholelithiasis, Choledochuszysten, ein Caroli-Syndrom und rezidivierende pyogene Cholangitiden [\[531\]](#), [\[535\]](#). Kongenitale Anomalien, wie z.B. Choledochuszysten oder ein Caroli-Syndrom, weisen ein hohes CCA-Risiko mit einer Prävalenz von bis zu 11 % auf [\[536\]](#), [\[537\]](#).

Die primäre sklerosierende Cholangitis (PSC) ist in westlichen Ländern ein relevanter Risikofaktor sowohl für intra- und extrahepatische Cholangiokarzinome als auch für Gallenblasenkarzinome. Das kumulative 10-Jahresrisiko für ein Cholangiokarzinom bei PSC liegt bei 9 % und ist damit deutlich höher als in der Allgemeinbevölkerung [538]. Ob bei PSC-Patienten Alkoholkonsum und Nikotin weitere Ko-Risikofaktoren darstellen, ist weiter unklar. Ebenso bleibt unklar, ob eine chronisch entzündliche Darmerkrankung ohne Vorhandensein einer PSC einen relevanten Risikofaktor darstellt [539]. Eine Leberzirrhose, eine chronische Hepatitis-C- oder Hepatitis-B-Virusinfektion, Alkoholkonsum und Diabetes sind in westlichen Ländern wichtige Risikofaktoren für die Entwicklung eines iCCA [524], [531], [540]. Insbesondere ist das Risiko für das iCCA bei Diabetes und/oder Adipositas erhöht [96]. Bei nichtalkoholischer Fettlebererkrankung (NAFLD) ist das iCCA-Risiko leicht erhöht [525]. Ebenso weisen Raucher ein gering erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines intra- und extrahepatischen CCAs, jedoch nicht für ein Gallenblasenkarzinom auf [540]. Weitere etablierte Risikofaktoren sind eine Cholelithiasis und biliäre Zysten. Das höchste Risiko sowohl für die Entwicklung eines iCCA als auch eines eCCA weisen Patienten mit Choledochuszysten auf (relatives Risiko 26,7 bzw. 34,9) [541].

Frauen erkranken häufiger als Männer an einem Gallenblasenkarzinom. Der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung eines Gallenblasenkarzinoms jedoch sind Gallensteine. Etwa 70-90 % aller Patienten mit einem Gallenblasenkarzinom weisen eine Cholelithiasis auf. Insbesondere findet sich eine hohe Gallenblasenkarzinom-Inzidenz in der indigenen Bevölkerung Nord- und Lateinamerikas und Neuseelands. Weitere wichtige Risikofaktoren für die Entwicklung eines Gallenblasenkarzinoms sind ein höheres Alter, Adipositas, eine familiäre Häufung und Gallenblasenpolypen [542], [543]. Gallenblasenpolypen können eine Wachstumstendenz aufweisen und so schließlich entarten. Genaue Daten hierzu sind jedoch aufgrund des langsamen Wachstums – oftmals über Dekaden – schwer zu interpretieren [543]. In einer großen Kohortenstudie mit Langzeitverlauf zeigte sich eine Detektionsrate neoplastischer Polypen (Adenom oder Gallenblasenkarzinom) von 1,7 % nach einem Jahr, von 2,8 % nach 5 Jahren und von 4 % nach 8 Jahren nach erstmaliger Diagnosestellung eines Gallenblasenpolypen [526]. Die Prävalenz von Gallenblasenpolypen in Deutschland beträgt bis zu 6 %. Die Adenom-Prävalenz liegt unter 5 % [544]. Als Risikofaktoren für einen neoplastischen Polypen zeigten sich das gleichzeitige Vorhandensein einer Cholelithiasis und die Polypengröße. Polypen mit  $\geq 10$  mm weisen ein 24-fach erhöhtes Risiko für eine Malignität auf [526].

Ein weiterer Risikofaktor für ein Gallenblasenkarzinom ist eine chronische Entzündung, verursacht durch *Salmonella typhi* bzw. *paratyphi* oder *Helicobacter bilis* [527]. Eine Besiedelung der Gallenblase mit *Salmonella typhi* bei Dauerausscheidern ist mit einem 12-fach erhöhtem Risiko für die Entwicklung eines Gallenblasenkarzinoms assoziiert [543].

Die als klassische Präkanzerose angesehene Kalzifizierung der Gallenblasenwand, die sogenannte Porzellangallenblase, wird in der jüngeren Literatur als Risikofaktor für ein Gallenblasenkarzinom differenzierter betrachtet [545], [546]. Das relative Risiko für ein Gallenblasenkarzinom liegt bei 4,6 [547], und ist niedriger als in älteren Arbeiten angegeben [548].

### 4.1.2 Prophylaktische und therapeutische Maßnahmen zur Reduktion des Risikos der Entstehung von biliären Karzinomen

| 4.3       | Konsensbasierte Empfehlung  | geprüft 2023 |
|-----------|---|--------------|
| <b>EK</b> | Gallenblasenpolypen bei Patienten mit PSC sollten regelmäßig sonographisch überwacht werden. In allen Fällen sollte die Indikation zur Cholezystektomie diskutiert werden, bei Polypen über 8 mm oder Größenprogredienz sollte aufgrund des erhöhten Karzinomrisikos unter Berücksichtigung der Leberfunktion eine Cholezystektomie erfolgen. |              |
|           | Starker Konsens   |              |

Für die asymptomatische Bevölkerung ist eine CCA-Früherkennung aufgrund der niedrigen Inzidenz nicht sinnvoll.

Gallenblasenpolypen treten bei bis zu 13,7 % der PSC-Patienten auf, das Risiko für ein Gallenblasenkarzinom ist hoch und steigt mit zunehmender Größe. Die Empfehlung zur Cholezystektomie ab einer Größe von 8 mm basiert auf einer retrospektiven Kohortenstudie mit 57 PSC-Patienten [549]. Eine frühzeitige Cholezystektomie kann auch bei kleineren Polypen diskutiert werden. Für detaillierte Empfehlungen zum Management von Patienten mit PSC wird auf die aktuelle S2-Leitlinie „Autoimmune Lebererkrankungen“ verwiesen [550].

| 4.4       | Konsensbasierte Empfehlung   | geprüft 2023 |
|-----------|--|--------------|
| <b>EK</b> | Patienten mit Gallenblasenpolypen $\geq 10$ mm sollte unabhängig von der Symptomatik eine Cholezystektomie angeboten werden. |              |
|           | Starker Konsens  |              |

Die Indikationsstellung zur Therapie bei Cholezystolithiasis und Gallenblasenpolypen erfolgt gemäß der aktuellen S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik und Behandlung von Gallensteinen [548]. Aufgrund des deutlich erhöhten Malignitätsrisikos bei Polypen  $\geq 1$  cm Durchmesser bei gleichzeitig vorhandener Cholezystolithiasis als weiteren Risikofaktor wird eine Cholezystektomie unabhängig von der Symptomatik empfohlen. Bei fehlender Indikation für eine Cholezystektomie wird ein individuelles Vorgehen, basierend auf dem Vorhandensein von Risikofaktoren für neoplastische Gallenblasenpolypen (Alter > 50 Jahre, bekannte PSC, Zugehörigkeit zu einer indigenen Population oder Vorhandensein eines sessilen Polypen) in Analogie zu einem Delphi-Methode-basierten Expertenkonsens empfohlen [551].

| 4.5       | Konsensbasierte Empfehlung  | geprüft 2023 |
|-----------|---|--------------|
| <b>EK</b> | Bei Patienten ohne Risikofaktoren* für ein Gallenblasenkarzinom mit Nachweis eines Gallenblasenpolypen von < 9 mm sollte eine sonographische Kontrolle in 6 Monaten (Polyp 6-9 mm) bzw. 12 Monaten (Polyp < 6 mm) erfolgen.<br><br>*Risikofaktoren für neoplastische Polypen: Alter > 50 Jahre, bekannte PSC, Zugehörigkeit zu einer indigenen Population oder Vorhandensein eines sessilen Polypen |              |
|           | Konsens   |              |

### 4.1.3 Früherkennung

| 4.6       | Konsensbasierte Empfehlung   | geprüft 2023 |
|-----------|--|--------------|
| <b>EK</b> | Bei Patienten mit PSC sollte halbjährlich eine Bildgebung im Rahmen der Cholangiokarzinom-Früherkennung durchgeführt werden. |              |
|           | Starker Konsens  |              |

Im Gegensatz dazu besteht aufgrund des deutlich erhöhten CCA-Risikos bei Patienten mit einer PSC ein hoher Bedarf für eine effektive Früherkennung. Daten, die einen Überlebensvorteil einer CCA-Früherkennung bei Patienten mit PSC aufzeigen, fehlen jedoch [\[550\]](#). In vielen Zentren erfolgt heute bei Patienten mit gesicherter PSC eine CCA-Früherkennung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) und Magnetresonanzzholangiopankreatikographie (MRCP) in 6- bis 12-monatlichem Abstand und zusätzlich die serielle Bestimmung des Tumormarkers CA19-9 [\[552\]](#). Für eine MRT/MRCP-basierte Früherkennung spricht eine hohe Sensitivität von 89 % bei einer Spezifität von 75 %. Die Sensitivität des Ultraschalls ist niedriger, aufgrund der Verfügbarkeit, der niedrigeren Kosten und der hohen Akzeptanz findet die Sonographie jedoch breite Anwendung bei der Überwachung von PSC-Patienten [\[553\]](#).

Im Rahmen der Konsensuskonferenz wurde festgehalten, dass aufgrund der höheren Sensitivität eine Abdomensonographie im Wechsel mit einem nativen MRT inklusive MRCP erfolgen sollte. Hierbei soll sowohl die Leber als auch die Gallenblase mitbeurteilt werden.

## 4.2 Histopathologische und molekulare Diagnostik

### 4.2.1 Typisierung und Staging von biliären Karzinomen

| 4.7       | Konsensbasierte Empfehlung   | geprüft 2023 |
|-----------|--|--------------|
| <b>EK</b> | Vor oder im Rahmen einer Tumortherapie sollen Tumoren der Gallenwege und Gallenblase histologisch oder ggf. zytologisch gesichert werden |              |
|           | Konsens  |              |

Aufgrund des Fehlens beweisender positiver bildgebender diagnostischer Kriterien ist die histologische Sicherung der intrahepatischen Cholangiokarzinome grundsätzlich erforderlich (s. Abbildung: Diagnosealgorithmus eines Patienten mit Verdacht auf ein Cholangiokarzinom). Dies ist besonders relevant, da in der Mehrzahl der Cholangiokarzinome keine spezifische chronische Vorerkrankung zugrunde liegt, sodass deren positive prädiktive Aussagekraft, anders als z.B. beim HCC, nicht mit in Betracht gezogen werden kann. Dennoch treten intrahepatische Cholangiokarzinome auch bei den zum HCC prädisponierenden chronischen Lebererkrankungen und der Zirrhose vermehrt auf, sodass die Möglichkeit eines intrahepatischen Cholangiokarzinoms, auch bei bildgebendem Verdacht auf ein HCC, differenzialdiagnostisch zu berücksichtigen ist. Grund hierfür sind v.a. Fälle intrahepatischer Cholangiokarzinome, welche die bildgebenden Kriterien eines HCC zeigen können. Umgekehrt können bei einzelnen HCCs, insbesondere vom sklerotischen Subtyp, die bildgebenden Kriterien eines HCC fehlen und zum Verdacht auf ein iCCA führen.

Bei Tumoren der extrahepatischen Gallenwege kann die Sicherung eines invasiven Karzinoms in Abgrenzung von entzündlich bedingten Veränderungen und nichtinvasiven prä malignen Veränderungen problematisch sein, dies gilt besonders auch für die Abklärung dominanter Stenosen bei der PSC. Die Sensitivität histologischer und zytologischer Verfahren in der Detektion invasiver Karzinome der distalen Gallenwege ist derzeit noch begrenzt und überschreitet auch im kombinierten Einsatz gemäß der meisten Untersuchungen nicht 60-70 % [554], [555]. Zusätzliche Verfahren, wie FISH-Analysen und auch molekulare Analysen am Gallesekret mögen in Einzelfällen unterstützende Informationen liefern, können aber weder die histologische oder zytologische Diagnostik ersetzen, noch kann mangels entsprechender Validierung ihr diagnostischer Einsatz derzeit generell empfohlen werden.

In Fällen einer anstehenden Resektion bei hochgradigem Verdacht auf ein Karzinom der extrahepatischen Gallenwege kann angesichts der eingeschränkten Sensitivität zytologischer und bioptischer Nachweise auf eine präoperative bioptische Sicherung zugunsten einer umfassenden Aufarbeitung des Resektionspräparates verzichtet werden, wenn die Abwägung der möglichen Vor- und Nachteile keine Verbesserung für den Patienten erwarten lässt. Die Entscheidungsfindung sollte durch ein interdisziplinäres Tumorboard abgesichert sein.

Bei nichtoperablen intra- und extrahepatischen Cholangiokarzinomen und Karzinomen der Gallenblase soll vor Einleitung einer Therapie eine histologische Sicherung erfolgen, wobei das hierbei gewonnene Gewebe in der Regel zusätzlich auch für

eventuelle weiterführende, z.B. molekularpathologische Untersuchungen ausreichen sollte und hierfür bei Bedarf einzusetzen ist.

| 4.8       | Konsensbasierte Empfehlung   | geprüft 2023 |
|-----------|--|--------------|
| <b>EK</b> | Die Typisierung der Karzinome der Gallenwege und der Gallenblase soll nach der anatomischen Lokalisation (intrahepatisch, perihilär, distale Gallenwege, Gallenblase) und gemäß der histologischen Differenzierung nach der aktuellen WHO-Klassifikation erfolgen. Bei intrahepatischen Cholangiokarzinomen sollte eine Unterscheidung von ‚small duct‘ und ‚large duct‘ Typ erfolgen. |              |
|           | Starker Konsens  |              |

Klinisch, bildgebend und beim Staging werden die Karzinome der Gallenwege und der Gallenblase gemäß der anatomischen Lokalisation des Ausgangstumors beschrieben [105], [556]. Karzinome des distalen extrahepatischen Gallengangs liegen distal der Mündung des D. cysticus in den D. choledochus. Karzinome der Gallenblase umfassen die Tumoren der Gallenblase und des D. cysticus. Karzinome der perihilären Gallenwege umfassen Tumoren des D. hepaticus dexter und sinister sowie des D. hepaticus communis. Intrahepatische Cholangiokarzinome (iCCA) haben ihren Ausgang von den intrahepatischen Gallenwegen proximal des D. hepaticus dexter bzw. sinister.

Gemäß der WHO-Klassifikation (5. Auflage) ist bei iCCA ein phänotypisch den kleinen Gallengängen ähnlicher ‚small duct‘ Typ von einem den Karzinomen der extrahepatischen Gallengänge vergleichbaren ‚large duct‘ Typ zu unterscheiden [105]. Beide Tumortypen sind ätiologisch, molekular, histologisch, bildgebend und klinisch in ihrer typischen Ausprägung verschieden, sodass ihre Unterscheidung von prognostischer und zunehmend auch therapeutischer Bedeutung ist (Tabelle 9: Typische Merkmale der CCA-Subtypen [105], [553], [554], [555]). Diagnostisch können beide Tumortypen histologisch und ggf. immunhistologisch oder aufgrund ihrer molekularen Eigenschaften unterschieden werden.

Tabelle 11: Typische Merkmale der CCA-Subtypen

| Kriterien                                  | Small-duct Type iCCA  | Large-duct Type iCCA, distales CCA  |
|--|---|---|
| <b>Prädisponierende Erkrankungen</b>       | Chronische Hepatitis B/C, NASH, andere chronische Lebererkrankungen, (Zirrhose)   | PSC, biliäre Helminthosen ( <i>C. sinensis</i> , <i>O. viverrini</i> ), Konkremente |
| <b>Prä maligne Läsionen</b>                | unbekannt   | BilIN, IPNB, MCN  |
| <b>Makroskopie</b>                         | Primärknotenbildend („mass forming“)  | Primärperiduktalinfiltrierend   |
| <b>Histologie</b>                          | Zellreicher, weniger Stroma, kein Muzin, kohärenter wachsend                      | Tumorzellärmer, stromareich, (extrazelluläre) Muzinbildung; verstreutes Wachstum    |
| <b>Molekulare Veränderungen</b>            | FGFR2-TL, IDH1/2, BAP1, p53, KRAS ARID1A  | KRAS, p53, ARID1B, SMAD4  |
| <b>Systemtherapeutische Zielstrukturen</b> | Ergiebig; v.a. IDH1/2-Mut; FGFR-2-TLs, andere TLs (incl. NTRK), BRAF-Mut; MSIhigh | Weniger; BRCA-1/2-Mut; Her-2-Amp; MSIhigh   |

Differenzialdiagnostisch müssen iCCAs vor allem von Metastasen extrahepatischer Karzinome in der Leber unterschieden werden. Metastasen sind in der Summe erheblich häufiger als iCCAs, so dass die möglichst sichere Unterscheidung wichtig ist. Vor allem Metastasen eines Pankreaskarzinoms aber auch anderer Karzinome (besonders Lunge, Magen, Mamma) und seltener Metastasen neuroendokriner Neoplasien sind zu berücksichtigen. Eine definitive Unterscheidung einer Lebermetastase eines exokrinen Pankreaskarzinoms (oder eines Karzinoms der extrahepatischen Gallenwege oder Gallenblase) von einem iCCA (v.a. „large duct“-Typ) ist an der Biopsie in den meisten Fällen weder histologisch noch immunhistologisch sicher möglich, so dass die Diagnose im Kontext des klinisch-bildgebenden Befundes zu stellen ist.

Ferner sollten bei gesicherter intrahepatischer Tumorlokalisation seltenere gemischte Tumorformen (gemischt neuroendokrine/nichtneuroendokrine Neoplasien (MINEN) und kombinierte Hepato-Cholangiokarzinome (combined) HCC/CCA) vom iCCA unterschieden werden. Das früher dem cHCC/CCA zugeschlagene Cholangiokarzinom wird aufgrund neuer molekularer Befunde [557], heute als Sonderform des iCCA klassifiziert. Solide wachsende iCCA sind insbesondere vom sklerosierten Subtyp des HCC zu unterscheiden; hierfür sind in der Regel zusätzliche immunhistologische Untersuchungen erforderlich (s. u.). Diese Unterscheidung ist auch deshalb wichtig, da HCCs vom sklerosierten Subtyp auch bildgebend meist nicht als HCCs erkannt werden. Seltener stellen die meist als Zufallsbefunde bei Laparotomien erfassten Gallengangsadenome eine Differenzialdiagnose zu kleinen hochdifferenzierten iCCA dar.

Karzinometastasen in die distalen Gallenwege oder die Gallenblase sind extrem selten und treten nicht isoliert und nur im terminalen Krankheitsstadium auf, so dass

sich diagnostisch bei gesicherter Lokalisation diese differenzialdiagnostische Frage nicht stellt. Hier müssen die Karzinome ggf. von seltenen neuroendokrinen Neoplasien, mesenchymalen und neuroektodermalen Tumoren unterschieden werden [558].

## 4.2.2 Zytologische und histopathologische Untersuchungen zur Diagnostik eines CCA, eines Gallenblasenkarzinoms

| 4.9             | Konsensbasierte Empfehlung  | geprüft 2023 |
|-----------------|---|--------------|
| <b>EK</b>       | Die Bearbeitung und Befundung eines Resektats 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 bei intrahepatischen Cholangiokarzinomen den Status der nichttumörösen Leber ermitteln. Bei Präparaten mit prämaligen Läsionen soll durch genaue Aufarbeitung ein möglicher Übergang in ein invasives Karzinom abgeklärt werden. |              |
| Starker Konsens |   |              |

Das pathohistologische Staging eines Karzinoms der Gallenwege hat unabhängige prognostische Bedeutung und erfolgt gemäß der geltenden TNM-Klassifikation (derzeit 8. Auflage), wobei für alle vier anatomischen Lokalisationen (intrahepatisch, perihilär, distal, Gallenblase) eigene TNM-Klassifikationen existieren [559]. Zusätzlich zu den Hauptkriterien, sollten auch die Nebenkriterien Lymphgefäßeinbruch (L), Veneneinbruch (V) und vor allem bei perihilären und distalen Cholangiokarzinomen auch die Nervenscheideninfiltration (Pn) beurteilt werden. Bezüglich des Typings sollte die aktuelle WHO-Klassifikation Berücksichtigung finden [105], [556]. Das Typing hat prognostische und in einem Teil der Fälle (siehe z. B. molekulare Diagnostik und gezielte Therapieansätze) prädiktive Bedeutung. Die prognostische Bedeutung des Grading ist nach bisherigen Daten gering; es existiert kein uniform akzeptiertes, spezifisches Gradingsschema für die einzelnen Cholangiokarzinomtypen und -lokalisationen, sodass das allgemeine UICC-Gradingsschema [559], ggf. gemäß der Anweisungen der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren [560], angewandt werden sollte. Insbesondere extrahepatische Cholangiokarzinome neigen, vergleichbar zu exokrinen Pankreaskarzinomen zu periduktaler, lymphangischer, perineuraler und vereinzelt auch diskontinuierlich erscheinender Ausbreitung, sodass an eine in-sano-Resektion und die entsprechende histologische Aufarbeitung der gesamten Resektionsränder eine hohe Anforderung besteht. Es wird daher wegen der Bedeutung für die Tumorrezurrenz empfohlen, den genauen Abstand zum Resektionsrand (in mm) anzugeben und hierbei die ‚R0 wide‘ Definition (1 mm) zu beachten.

Biliäre intraepitheliale Neoplasien (BilIN), intraduktale papilläre Neoplasien der Gallenwege (IPNB), Muzinös-zystische Neoplasien (MCN) und Adenofibrome sind benigne Läsionen, die ein unterschiedlich hohes, jedoch signifikantes, malignes Entartungspotenzial in ein Cholangiokarzinom aufweisen. Bei Vorliegen einer derartigen prämaligen Läsion ist der Dysplasiegrad (niedrig, hoch) anzugeben und durch eine entsprechend ausreichende makroskopische und histologische Aufarbeitung der Übergang in ein invasives Karzinom auszuschließen.

Auch wenn sich bei der Mehrzahl der Cholangiokarzinome keine prädisponierende Grunderkrankung eruieren lässt, bedingen chronische Lebererkrankungen und die

Zirrhose, vergleichbar dem HCC, ein erhöhtes Risiko auch an einem iCCA zu erkranken. Ferner kann der Status der nichttumorösen Leber ggf. Prognose und Therapie beeinflussen und sollte daher, wenn immer er ausreichend beurteilbar ist, diagnostisch festgehalten werden.

| 4.10      | Konsensbasierte Empfehlung  | geprüft 2023 |
|-----------|---|--------------|
| <b>EK</b> | <p>Die Diagnose eines Cholangiokarzinoms kann bei klarer Konstellation durch die konventionelle Histologie gestellt werden.</p> <p>In unklaren Fällen, insbesondere bei intrahepatischen Tumoren, soll die Diagnose durch geeignete immunhistologische und oder molekularpathologische Untersuchungen abgesichert werden.</p> |              |
|           | Starker Konsens   |              |

In der Regel weisen Cholangiokarzinome ein duktales Wachstumsmuster und eine typischerweise ausgeprägte tumorassoziierte Stromareaktion auf, wobei letztere beim iCCA vom „small-duct“ Typ geringer ausgebildet ist. Sowohl beim intra- als auch beim extrahepatischen Cholangiokarzinom sind jedoch seltenere histologische Subtypen bekannt, die ein hiervon abweichendes histologisches oder zytologisches Erscheinungsbild aufweisen. Die sichere Einordnung dieser Sonderformen als Cholangiokarzinom und ggf. Unterscheidung von Tumoren anderer Primärlokalisation kann zusätzliche Untersuchungen einschließlich des klinisch-bildgebenden Ausschlusses eines extrabiliären Primärtumors erfordern.

Die Immunhistologie kann die Diagnose eines Cholangiokarzinoms unterstützen, wobei es keine beweisende (liniendefinierende) immunhistologische Markerkonstellation gibt. Die Positivität für K7, K19 und Ca19-9 legt eine pankreato-biliäre (d.h. eine dem exokrinen Pankreas und den Gallenwegen entsprechende) Differenzierung in der Unterscheidung von Metastasen anderer extrahepatischer Primärtumoren nahe. Ansonsten sollten die entsprechenden immunhistologischen linientypischen Nachweise der in Frage kommenden Differentialdiagnosen (bei HCC z.B. HepPar1, Arginase 1; bei anderen Adenokarzinomen die für sie typischen immunhistologischen Marker) eingesetzt werden. Sollte bei einem iCCA die Unterscheidung eines „large duct“-Subtyps von einem „small duct“-Subtyp histologisch nicht mit der gebotenen Sicherheit möglich sein, können Spezialfärbungen (Muzin-Produktion), Immunhistologie und in Ausnahmefällen auch die Molekularpathologie eine definitive Zuordnung ermöglichen.

Eine relevante klinische Fragestellung ist das sog. Adenokarzinom-Carcinoma of Unknown Primary (Adeno-CUP) der Leber [558]; hierunter versteht man ein für eine Metastasenleber typisches Bild, ohne dass sich ein extrahepatischer Primärtumor definieren lässt. Tatsächlich können sich neben verschiedenen, nichtdetektierten, extrahepatischen Primärtumoren (v.a. Pankreas, Gastrointestinaltrakt, Lunge, Mamma) hinter einem Adeno-CUP auch ein unerkanntes iCCA verbergen. Da CUPs, die sekundär einer definitiven Typisierung zugeführt werden können, wohl auch dank zunehmend erweiterter Therapieoptionen, gegenüber CUPs, die eine Standard-Chemotherapie erhalten, eine bessere Prognose aufweisen, sollte bei klinischer Relevanz die notwendige histologische, immunhistologische und ggf. molekularpathologische Differenzialdiagnostik durchgeführt werden.

### 4.2.3 Molekulare Diagnostik

|           |   |                     |
|-----------|---|---------------------|
| 4.11      | <b>Konsensbasierte Empfehlung</b>   | <b>geprüft 2023</b> |
| <b>EK</b> | Cholangiokarzinome weisen potenzielle Zielstrukturen für eine molekular gesteuerte Systemtherapie auf, die im geeigneten Kontext getestet werden sollten. |                     |
|           | Starker Konsens   |                     |

Karzinome der Gallenwege und der Gallenblase können molekulare Veränderungen aufweisen, die Angriffspunkte für neue, teils zugelassene, teils in Zulassungsstudien befindliche, gezielte Therapeutika darstellen. Art und Häufigkeit der Veränderungen unterscheiden sich erheblich zwischen den verschiedenen Typen, so dass der präzisen morphologischen Typisierung auch Bedeutung für die Ausrichtung einer evtl. molekularen Testung und ggf. daraus abgeleiteten, therapeutischen Zielstruktur zukommt. Insbesondere das iCCA vom „small duct“ Subtyp zeigt derartige molekulare Veränderungen in besonders hoher Frequenz. Vor allem an spezialisierten Zentren wird zunehmend eine umfassende Testung eingesetzt, um primär therapeutisch angehbare und studiengängige Zielstrukturen zu erfassen. Die untenstehende Tabelle fasst die wichtigsten Zielstrukturen zusammen.

Wir möchten an dieser Stelle zur detaillierten Aufarbeitung auf die S1-Leitlinie "Tumorgenetik – Diagnostik im Kontext maligner Erkrankungen" verweisen.

**Tabelle 12: Molekulare Alterationen beim small duct iCCA**

| Molekulare Alteration          | Häufigkeit (%) | Zulassung                     |
|--------------------------------|----------------|-------------------------------|
| RAS-Mutation                   | 10-20          |                               |
| TP53-Mutation                  | 20-30          |                               |
| FGFR2-Translokation            | 15-30          | Zulassung                     |
| IDH1/2                         | 10-20          | Zulassung                     |
| ARID1A                         | 5-15           |                               |
| BAP1                           | 5-15           |                               |
| BRAF V600E                     | 3-6            | Zulassung bei anderer Entität |
| ERBB2                          | 2-3            | Zulassung bei anderer Entität |
| MSI-H (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) | 1-2            | Zulassung                     |
| NTRK1-3                        | <1             | Zulassung                     |
| NRG1                           | <1             | Zulassung bei anderer Entität |

## 4.3 Bildgebende und endoskopische Diagnostik

### 4.3.1 Bildgebende und/oder endoskopische Untersuchungen zum Staging und zur Diagnosestellung eines biliären Karzinoms

| 4.12      | Konsensbasiertes Statement   | geprüft 2023 |
|-----------|--|--------------|
| <b>EK</b> | Die Sonographie wird häufig zur initialen Einschätzung bei V.a. auf ein biliäres Karzinom verwendet. |              |
|           | Starker Konsens  |              |

Die abdominelle Sonographie wird meist initial eingesetzt zur Abklärung erhöhter Leberwerte und ist in Endemiegebieten Südostasiens Methode der Wahl zum jährlichen Screening auf biliäre Karzinome [561]. Das intrahepatische CCA ist meist iso- bis hypoechogen, gelegentlich ist zusätzlich oder bei periduktal infiltrierendem Tumorstadium als alleiniges Merkmal eine umschriebene Gangdilatation stromaufwärts des iCCA darstellbar. In der Kontrastmittelsonographie (CEUS) ist das Hyperenhancement uneinheitlich und abhängig von Tumorzelldichte und Fibrose des Tumors sowie Entzündung und Fibrose in der umgebenden Leber [562], [563]. In einer DEGUM-Multizenterstudie zeigte sich eine in der Tumorperipherie betonte initiale Kontrastmittelanflutung bei 75 % der iCCA, mit früh-portalvenöser Auswaschung vor allem im Tumorzentrum bei 85,8 % und Auswaschung in der Spätphase bei 92,9 % [564]. Das iCCA zeigt im Unterschied zum HCC häufig ein früh (< 60 Sekunden) beginnendes, deutlich ausgeprägtes Auswaschen. In älteren Studien war die Pfortaderinfiltration mit hoher Genauigkeit darstellbar [565]. Die Darstellung von Gallenblasenpolypen gelingt mit dem Ultraschall mit relativ hoher Genauigkeit, die Differenzierung von malignen und nichtmalignen Polypen wird in einem 2018 publiziertem Cochrane-Review mit einer Sensitivität von 0,79 und Spezifität von 0,89 angegeben [566].

Neben der mittels Ultraschalles geäußerten Verdachtsdiagnose auf ein iCCA handelt es sich auch oft um einen Zufallsbefund in aus anderen Gründen durchgeführten bildgebenden Untersuchungen. Die bildgebenden Merkmale der iCCA sind oft suggestiv für die Diagnose, aber nicht definitiv genug, um eine Biopsie überflüssig zu machen (siehe Abbildung: Diagnosealgorithmus eines Patienten mit Verdacht auf ein cholangiozelluläres Karzinom).

Ein typisches kontrastverstärktes CT-Protokoll für die Diagnose und das initiale Staging eines Cholangiokarzinoms umfasst eine arterielle Phase (20-30 Sekunden nach der Injektion), eine portalvenöse Phase (60 Sekunden nach der Injektion) und eine Spätphase (mindestens 3 Minuten nach der Injektion) [567], [568], [569]. CT-morphologisch ist das typische Erscheinungsbild eine hypodense Leberparenchymläsion mit unregelmäßigen Rändern in der nativen Phase, einem hypervaskulären Saum in der arteriellen Phase und ein zunehmendes Enhancement in der venösen Phase und den Spätphasen [570]. Mittels CT kann auch der Grad der biliären Obstruktion, der Kapselretraktion oder der hepatischen Atrophie erkannt werden. Die dynamische CT-Untersuchung kann bei der Unterscheidung zwischen iCCA und HCC helfen. Bis zu 81 % der iCCA sind durch eine progressive Kontrastmittelaufnahme von der arteriellen zur venösen Phase und insbesondere in der Spätphase gekennzeichnet. Dieser Effekt kann auf eine Fibrose zurückzuführen sein, die das intravenöse Kontrastmittel

zurückhält. Im Gegensatz dazu ist das HCC durch eine arterielle Hypervaskularisation während der arteriellen Phase und einem Auswaschen in der venösen Phase oder in der Spätphase charakterisiert. Einige kleine iCCA können aber auch eine arterielle Hypervaskularisation aufweisen und können hierdurch ein Hepatozelluläres Karzinom imitieren [571], [572]. Die arterielle Phase hilft nicht nur bei der diagnostischen Unterscheidung zwischen einem HCC und einem iCCA sondern auch bei der klareren Abgrenzung der vaskulären Anatomie vor der chirurgischen Resektion [567], [568], [569].

Im Vergleich zur MRT ist die kontrastverstärkte CT nur begrenzt in der Lage, die Ausbreitung des Tumors entlang der Gallengänge zu erkennen [573]. Die MRT zeichnet sich bei dieser Aufgabe durch ihren überlegenen Weichteilkontrast aus und gilt daher als das bildgebende Verfahren der Wahl für die Diagnose und das lokale Staging des Cholangiokarzinoms. Ihre Genauigkeit ist vergleichbar mit der Genauigkeit der kontrastverstärkten CT und der direkten Cholangiographie in Kombination [573]. Ein optimales Protokoll für die Beurteilung von Cholangiokarzinomen sollte MRCP, konventionelle T1- und T2-gewichtete abdominelle MRT-Sequenzen (einschließlich T1 „in- und out-of-phase“ Bildgebung), diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI) und mehrphasige kontrastverstärkte Sequenzen in der arteriellen, portalen, venösen und verzögerten Phasen beinhalten [569], [573]. Die dynamischen Sequenzen können zu vorher festgelegten Zeitpunkten oder mittels Bolus-Tracking-Technik angefertigt werden [569]. In der MRT erscheinen iCCA in nativen T1-gewichteten Sequenzen hypointens und auf T2-gewichteten Sequenzen hyperintens [574], [575], [576]. In T2-gewichteten Bildern kann sich auch eine zentrale Hypointensität zeigen, die einem Fibrosegebiet entspricht. Dynamische kontrastverstärkte Sequenzen zeigen eine periphere Hyperintensität in der arteriellen Phase, gefolgt von einer progressiven und konzentrischen Auffüllung des Tumors mit Kontrastmittel. Das Kontrastmittelpooling in der Spätphase ist ein Hinweis auf eine Fibrose und deutet auf ein iCCA hin.

Die Magnetresonanztomographie mit Cholangio-Pankreatographie (MRT/MRCP) ist hilfreich, um das Gallengangssystem und die Gefäßstrukturen zu visualisieren und dadurch die anatomische Ausdehnung des Tumors genauer zu bestimmen. Die MRCP ist eine kontrastfreie MR-Technik. Hierbei wird der T2-gewichtete Kontrast zwischen Galle (langes T2) und angrenzendem Gewebe (kurzes T2) durch die Verwendung stark T2-gewichteter Sequenzen akzentuiert. Die dünne Multi-Slice-MRCP ermöglicht eine hochauflösende Visualisierung über dreidimensionale Bilddatensätze [573]. Im Gegensatz zur endoskopischen retrograden Cholangiopankreatographie ist die MRCP nicht-invasiv und erlaubt die Visualisierung der Gallenwege proximal einer Obstruktion [569]. In Vorbereitung auf die MRCP sollen die Patienten mindestens 4 Stunden lang fasten, um die Darmperistaltik und Magensekretion zu minimieren und die Gallenblasaufreibung zu maximieren. Negative Kontrastmittel können hinzugefügt werden, um das Flüssigkeitssignal im Magen und Zwölffingerdarm zu reduzieren. Die DWI kann die MRCP bei der Erkennung von Tumoren in erweiterten oder verschlossenen Gallengängen unterstützen, wenn eine Kontrastmittelinjektion nicht möglich ist [573]. Es ist gut dokumentiert, dass die DWI die diagnostische Sensitivität der MRT für das Cholangiokarzinom erhöht. Frühere Studien haben eine Überlappung der dynamischen Kontrastverstärkungsmuster von kleinen raumfordernden intrahepatischen Cholangiokarzinomen (< 3 cm) und Hepatozellulären Karzinomen dokumentiert [555], [561], [577], [578]. In solchen Fällen kann eine diffusionsgewichtete Bildgebung, die bei einer Anzahl verschiedener b-Werte im Bereich von 0- 800 s/mm<sup>2</sup> durchgeführt wird, helfen, das iCCA von HCC zu unterscheiden [579], [580], [581], [582]. In ähnlicher Weise kann die DW-MRT helfen, benigne von malignen Strikturen zu

unterscheiden, was für die Diagnose periduktal infiltrierender Subtypen des iCCAs von entscheidender Bedeutung ist [569], [583]. Im Allgemeinen tendieren die ADC-Werte von iCCAs dazu, signifikant niedriger zu sein als die des benachbarten normalen Leberparenchyms, wie es bei den meisten bösartigen Lebertumoren der Fall ist. Die Dokumentation einer Reihe von ADC-Werten, die spezifisch für iCCAs sind, wurde durch die große Variabilität der berichteten ADC-Werte eingeschränkt. Diese Variabilität, die weitgehend auf technische Unterschiede der Bild-Akquirierung zurückzuführen ist, hat Forscher veranlasst, sich für die Verwendung normalisierter ADC-Werte zur optimalen quantitativen Charakterisierung von Leberläsionen, einschließlich des iCCA, einzusetzen. Studien haben dennoch gezeigt, dass die DW-MRI im Vergleich zu anderen MRT-Sequenzen trotz der hohen Varianz der b-Werte eine hohe diagnostische Genauigkeit für iCCAs aufweist. In einer Studie waren alle Cholangiokarzinome bei  $b=0$  s/mm<sup>2</sup> sichtbar, und die Mehrheit blieb bei der DW-MRT bei steigenden b-Werten hyperintens, was darauf hindeutet, dass die Verwendung des früheren b-Wertes in MR-Protokollen zur Erkennung von Cholangiokarzinomen in Betracht gezogen werden sollte. Dieselbe Studie legte nahe, dass die Normalisierung auf das Leber-Hintergrundparenchym zu einer minimalen Variabilität der ADC-Werte im Vergleich zu anderen Indexorganen wie der Milz führte [580], [581]. Der Grad der Diffusionsbeschränkung im DW-MRI kann als somit unabhängiger präoperativer prognostischer Marker bei Patienten mit iCCA dienen. In einer anderen Studie zeigten Patienten, bei denen weniger als ein Drittel des Tumors eine Diffusionsrestriktion aufwies, im Vergleich zu Patienten, bei denen mehr als ein Drittel des Tumors eine Diffusionsrestriktion aufwies, ein fortgeschritteneres baseline TNM-Stadium, eine häufigere lymphatische Invasion und Lymphknotenmetastasen sowie eine häufigere stromale Metaplasie. Sowohl das krankheitsfreie als auch das Gesamtüberleben waren in der ersten Patientengruppe im Vergleich zur zweiten Gruppe signifikant niedriger [569], [584], [585].

| 4.13                          | Evidenzbasierte Empfehlung   | geprüft 2023 |
|-------------------------------|--|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>A</b>   | Zur initialen Diagnostik und zum Staging bei kurativer Intention eines Cholangiokarzinoms sollen eine mehrphasische hepatische MRT-Untersuchung sowie ein kontrastverstärktes CT des Thorax und des Abdomens* vorliegen.<br><br>*Wenn komplettes MRT-Abdomen vorliegt, muss kein CT des Abdomens ergänzt werden. |              |
| Level of Evidence<br><b>1</b> | [586]  |              |
|                               | Konsens  |              |

Die Rolle der 18F-FDG-PET bei der Diagnose und dem Staging von Patienten von iCCAs wurde bis dato kontrovers diskutiert. In einer neuen Metaanalyse wurde die Rolle der 18F-FDG-PET für Staging und Re-Staging bei insgesamt 2125 Patienten aus 47 Studien untersucht [587]. Die Sensitivität und Spezifität der 18F-FDG-PET in der Initialdiagnose betrug je 91,7 % (95% CI: 89,8; 93,2) bzw. 51,3 % (95% CI: 46,4; 56,2); für einen Lymphknotenbefall lag die Sensitivität bei 88,4 % (95% CI: 82,6; 92,8) und die Spezifität bei 69,1 % (95% CI: 63,8; 74,1); für das Vorliegen von Fernmetastasen lag die Sensitivität bei 85,4 % (95% CI: 79,5; 90,2) und die Spezifität bei 89,7 % (95% CI: 86,0; 92,7). Bei einem Verdacht auf ein Rezidiv betrug die Sensitivität 90,1 % (95% CI:

84,4; 94,3) und die Spezifität 83,5 % (95% CI: 74,4; 90,4). Somit weisen diese aktualisierten Daten darauf hin, dass der Einsatz von <sup>18</sup>F-FDG-PET für das Staging (Lymphknoten und Fernmetastasen) und die Identifizierung von Rezidiven bei selektierten Patienten mit CCA für die Therapiestratifizierung sinnvoll sein kann, insbesondere wenn die Identifizierung okkulten Krankheitsherde das therapeutische Vorgehen verändern würde oder wenn die Diagnose eines Rezidivs nach der Standard-Bildgebung weiterhin unklar bleibt. Insofern kann der Einsatz der <sup>18</sup>F-FDG-PET bei CCA nach interdisziplinären Tumorboardempfehlung für Staging und Re-Staging indiziert sein.

### 4.3.2 Untersuchungsmethoden zur Darstellung der maximalen Ausbreitung des Tumors

| 4.14      | Konsensbasiertes Statement   | geprüft 2023 |
|-----------|--|--------------|
| <b>EK</b> | Für die Erfassung der maximalen Ausbreitung des Tumors inklusive Gefäßinvasion soll, wenn eine kurative Behandlungsoption besteht, mindestens ein dynamisches kontrastverstärktes MRT eingesetzt werden. |              |
|           | Starker Konsens  |              |

Insbesondere vor kurativen Resektionen oder minimalinvasiven interventionellen Therapien sind eine exakte Erfassung der maximalen Ausbreitung des Tumors sowie der Bezug zu allen anatomisch wichtigen Strukturen unabdingbar.

Die MRT zeichnet sich bei dieser Aufgabe durch ihren überlegenen Weichteilkontrast aus und gilt daher als das bildgebende Verfahren der Wahl für die Diagnose der maximalen Ausdehnung des Cholangiokarzinoms [573]. Ein optimales Protokoll für die Beurteilung der maximalen Ausdehnung des Cholangiokarzinoms sollte MRCP, konventionelle T1- und T2-gewichtete abdominelle MRT-Sequenzen (einschließlich T1 „in- und out-of-phase“ Bildgebung), diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI) und mehrphasige kontrastverstärkte Sequenzen in der arteriellen, portalen, venösen und verzögerten Phase beinhalten [569], [573]. Für die weiteren Details siehe bitte auch das Kapitel „Welche bildgebenden und/oder endoskopischen Untersuchungen müssen zum Staging und zur Diagnose eines biliären Karzinoms durchgeführt werden?“. Neben dem Einsatz der MRCP und diffusionsgewichteter MRT-Sequenzen kann die Nachkontrastdarstellung mit traditionellen, extrazellulären Kontrastmitteln auf Gadoliniumbasis (Gd-DTPA) oder Derivaten wie Gadoliniummethoxybenzyltriethylamin-Penta-Essigsäure (Gd-EOB-DTPA) genauere Informationen bezüglich der Tumorausdehnung liefern.

Gd-EOB-DTPA kombiniert die Eigenschaften eines herkömmlichen extrazellulären Kontrastmittels auf Gadoliniumbasis mit denen von hepatozytenspezifischen Kontrastmitteln. Frühere Studien haben die Überlegenheit von Gd-EOB-DTPA beim Nachweis und bei der Charakterisierung von Leberläsionen bei Patienten mit diffusen Lebererkrankungen dokumentiert. Da die Nachkontrastsignalintensität der Leber bei Verwendung hepatozytenspezifischer Kontrastmittel wie Gd-EOB-DTPA im Vergleich zu herkömmlichen extrazellulären Kontrastmitteln auf Gadoliniumbasis höher ist, werden Cholangiokarzinome sowohl bei frühen als auch bei verzögerten Phasensequenzen als hypointens sichtbar [588]. Dadurch entsteht ein scharfer Kontrast zwischen der Läsion und dem Leberhintergrund, was eine genauere Beurteilung der Tumorausdehnung sowie

das Vorhandensein assoziierter Satellitenläsionen ermöglicht, die in 10-20% der Fälle von metastasiertem CCA gesehen werden [588]. Die erhöhte Sichtbarkeit von Cholangiokarzinomen in dieser Umgebung ist besonders hilfreich für Patienten mit einem Hintergrund diffuser Lebererkrankungen, bei denen metastasierte CCA nach Verabreichung traditioneller extrazellulärer Kontrastmittel auf Gadoliniumbasis atypische Enhancement-Muster aufweisen können [569], [589]. Bei der Gd-EOB-DTPA können auch die relative Signalintensität der Leber und die Sichtbarkeit der Gallenwege auf der hepatobiliären Phase als quantifizierbare Surrogatmarker der Gallenfunktion dienen. Gd-EOB-DTPA wird von Hepatozyten aufgenommen und in das Gallensystem ausgeschieden. Eine verminderte Signalintensität der Hintergrundleber und eine verringerte Sichtbarkeit der Gallenwege in der hepatobiliären Phase weisen auf eine gestörte Gallenfunktion hin und korrelieren quantitativ mit dem Gesamtbilirubinspiegel und könnten somit ein ergänzender Leberfunktionsparameter vor ausgedehnten Resektionen sein [588].

### 4.3.3 Diagnostikalgorithmus

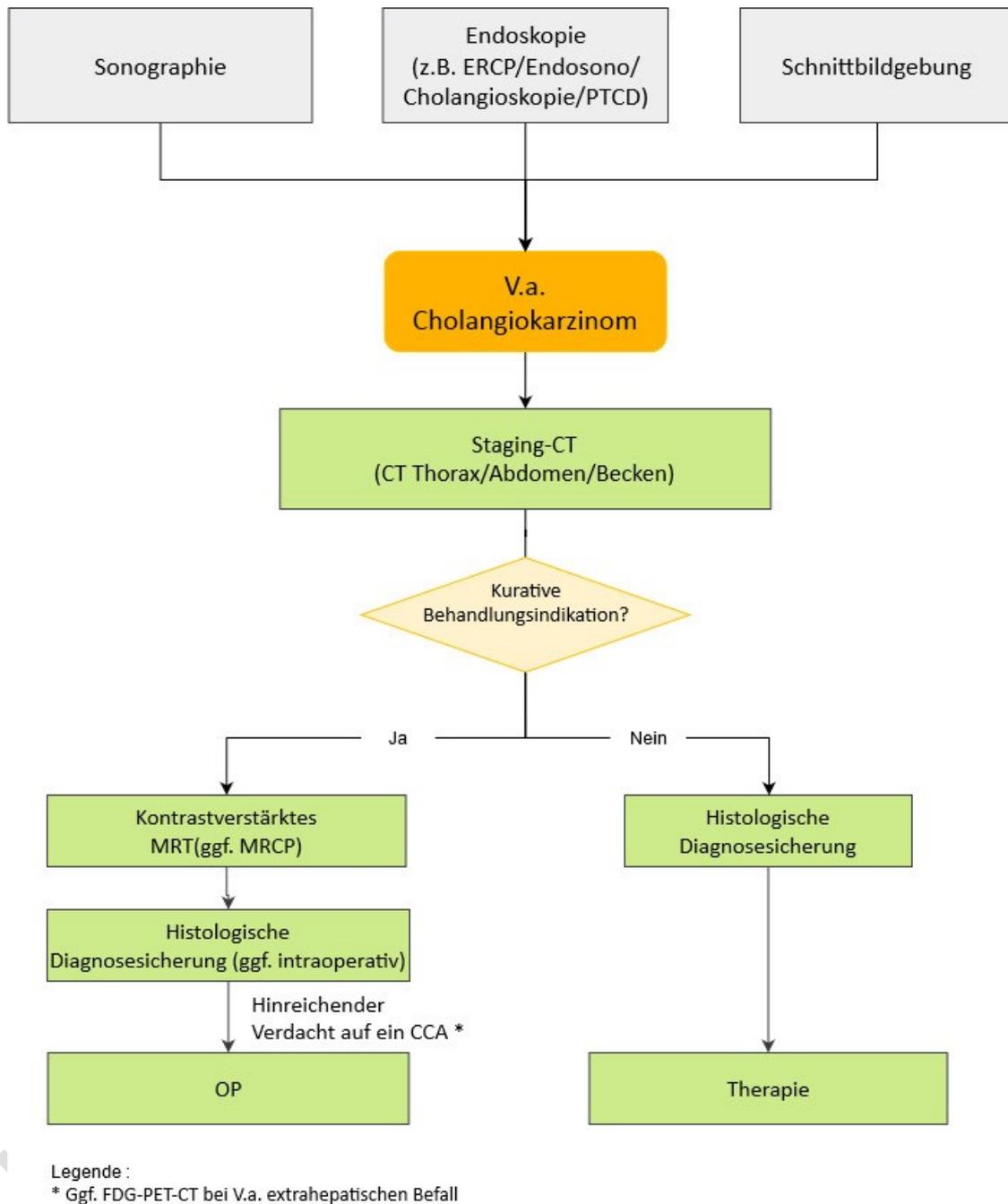
| 4.15                          | Evidenzbasierte Empfehlung  | geprüft 2023 |
|-------------------------------|---|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>A</b>   | Bei Verdachtsdiagnose auf ein Cholangiokarzinom soll eine Schnittbildgebung zur Beurteilung der Tumorausdehnung verwendet werden. |              |
| Level of Evidence<br><b>1</b> | [586]   |              |
|                               | Starker Konsens   |              |

Die Diagnose eines Cholangiokarzinoms basiert auf kontrastverstärkten bildgebenden Untersuchungen und histologischen Analysen. Der Diagnosealgorithmus eines Patienten mit Verdacht auf ein Cholangiokarzinom ist in der Abbildung 5 dargestellt. Aufgrund der erhöhten Ansprüche bezüglich der lokalen Tumorausdehnung wird nach dem Staging des Thorax sowie Abdomens mittels CT ein je nach Subtyp spezifiziertes MRT präoperativ empfohlen.

| 4.16      | Konsensbasierte Empfehlung  | neu 2023 |
|-----------|---|----------|
| <b>EK</b> | Bei unklaren Befunden in der Schnittbildgebung hinsichtlich der Tumorausbreitung präoperativ oder Rezidivverdacht kann ein FDG-PET/CT nach Empfehlung durch das interdisziplinäre Tumorboard durchgeführt werden. |          |
|           | Konsens   |          |

In ihrer 2019 publizierten Metaanalyse [590], hat Lamarca et al. den zusätzlichen Nutzen der Positronenemissionstomographie (PET) mit dem Glukoseanalogon [18F]FDG (FDG) bei Patienten mit Cholangiokarzinom untersucht. Insgesamt fasst diese Übersichtsarbeit 47 Studien mit 2125 Patienten zusammen. Hierbei betrug die Sensitivität / Spezifität der FDG-PET für die richtige Diagnose des Primarius 91,7 % / 51,3 %, für

die Detektion einer Lymphknotenmetastasierung 88,4 % / 69,1 % bzw. einer Fernmetastasierung 85,4 % / 89,7 %. Im Falle eines Rezidivs lag die Sensitivität bei 90,1 % und die Spezifität bei 83,5 %. Die Autoren berichteten, dass die Ergebnisse der zusätzlichen FDG-PET bei 15 % der Patienten zu einer Änderung der Behandlung führten, was vorwiegend auf ein Upstaging bei 78 % der Patienten zurückzuführen war. In einer kürzlich publizierten retrospektiven Analyse konnte Kiefer et al. [591], nachweisen, dass die FDG-PET/CT bei Patienten mit CCA in 35 von 43 (81,4 %) der Fälle zu einer Veränderung der geplanten Behandlung, in 27 von 43 (62,8 %) zu einer wesentlichen Veränderung im therapeutischen Konzept (Nicht-Behandlung vs. Behandlung bzw. kurativer vs. palliativer Ansatz) führte. Insofern kann der Einsatz der FDG-PET als Entscheidungshilfe bei der weiteren Therapiestratifizierung (OP vs. palliative Behandlung) bzw. zur Bestätigung eines Krankheitsrückfalls dienen, wenn die Diagnose nach der Standardbildgebung mit Ultraschall, CT oder MRT unklar bleibt, so dass der Einsatz der FDG-PET nach entsprechender Beratung im interdisziplinären Tumorboard in ausgewählten Fällen empfohlen werden kann.



**Abbildung 5: Diagnosealgorithmus eines Patienten mit einem Verdacht auf ein Cholangiokarzinom**

### 4.3.4 Endoskopische Diagnostik

| 4.17                          | Evidenzbasierte Empfehlung  | geprüft 2023 |
|-------------------------------|---|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>0</b>   | Der endoskopische Ultraschall kann zur Diagnose, lokalem Staging und Gewebegewinnung beim biliären Karzinom verwendet werden. |              |
| Level of Evidence<br><b>1</b> | <a href="#">[592]</a>   |              |
|                               | Starker Konsens   |              |

Die endosonographiegestützte Feinnadelaspirationszytologie (EUS-FNA) hatte in einer Metaanalyse von 6 Studien, die z.T. auch PSC-Patienten einschlossen, eine Sensitivität von 66 % und eine Spezifität von 100 % für die Diagnose eines CCA [\[581\]](#). Auch bei Fehlen einer Läsion in der Schnittbildgebung konnte noch eine Sensitivität von 45 % erreicht werden. Bei Patienten mit negativer Bürstenzytologie konnte aus drei Studien eine Sensitivität von 59 % (Spezifität 100 %) errechnet werden. Damit ist die EUS-FNA eine valide Methode auch und insbesondere dann, wenn eine histologische Bestätigung erforderlich ist. Einschränkend sei eine Studie erwähnt, bei der von 191 Patienten i.R. eines neoadjuvanten Therapieprotokolls vor Lebertransplantation bei 16 eine perkutane (n = 13) oder EUS-gesteuerte (n = 3) Gewebegewinnung erfolgte [\[593\]](#). Bei fünf von sechs Patienten mit definitiv maligner Histologie traten peritoneale (Stichkanal-)Metastasen auf (die Verteilung perkutan vs. EUS-FNA ist nicht aufgeführt, vs. 14/175 ohne Biopsie). Dies konnte in einer jüngeren Studie an 150 Patienten, von denen 61 präoperativ EUS-gesteuert biopsiert worden waren, nicht nachvollzogen werden [\[594\]](#).

| 4.18      | Konsensbasierte Empfehlung   | geprüft 2023 |
|-----------|--|--------------|
| <b>EK</b> | Wenn im Rahmen einer ERCP der V.a. ein extrahepatisches Cholangiokarzinom gestellt wird, sollte im Rahmen einer ERCP eine Zangenbiopsie oder eine Bürstenzytologie entnommen werden. |              |
|           | Starker Konsens  |              |

Die endoskopische Bürstenzytologie während der ERC hat in verschiedenen Studien eine Sensitivität von 30-78 % [\[595\]](#), [\[596\]](#), [\[597\]](#), (Anm: Review, höchste und niedrigste Sensitivität, bei gleichen Werten jeweils neueste) und eine Spezifität von 90-100 % [\[598\]](#), [\[599\]](#). Der positive Prädiktivwert lag bei 94-100 %, der negative Prädiktivwert jedoch nur bei 8-62 % [\[599\]](#), [\[600\]](#). In einer Metaanalyse zu Studien, die die Bürstenzytologie und die transpapilläre Biopsie verglichen, betrug die kombinierte Sensitivität und Spezifität der Bürstenzytologie zur Diagnose einer malignen Gallengangsstenose 45 % (95% CI: 40-50%) und 99 % (98-100 %) [\[555\]](#). Bei Patienten mit PSC war in einer Metaanalyse zu 11 retrospektiven und prospektiven Studien mit insgesamt 747 Patienten die Sensitivität der Bürstenzytologie für ein CCA 43 % (35-52 %), die Spezifität 97 % (95-98 %) [\[601\]](#). Damit sichert die Bürstenzytologie im Falle eines Nachweises

die Diagnose eines biliären Karzinoms, ist jedoch bei negativer Histologie nicht zum Ausschluss eines biliären Karzinoms geeignet.

Die endobiliäre, transpapilläre Zangenbiopsie während der ERC hat in verschiedenen Studien eine Sensitivität von 29-81 % [595], [602], [603], und eine Spezifität von 90-100 % [604], [605]. Der positive Prädiktwert lag bei 94-100 % [604], [605], der negative Prädiktwert jedoch nur bei 31-81 % [604], [605].

In der bereits oben aufgeführten Metaanalyse [555], war die kombinierte Sensitivität und Spezifität der transpapillären Biopsie zur Diagnose einer malignen Gallengangstenose 48,1% (95% CI: 42,8-53,4 %) und 99,2 % (97,6-99,8 %), lag somit geringgradig höher als die der Bürstenzytologie. Die diagnostische Genauigkeit ist für CCAs etwas höher als für das Pankreaskarzinom, am ehesten aufgrund des oberflächlicheren, somit besser zugänglichen Tumorwachstums des CCA. Ähnlich wie für die Bürstenzytologie gilt für die Zangenbiopsie, dass bei positiver Histologie die Diagnose eines biliären Karzinoms zwar gesichert ist, bei negativer Histologie jedoch nicht ausgeschlossen werden kann. Gallengangspforationen durch die Zangenbiopsien wurden beschrieben [606], [607], jedoch insgesamt nur selten berichtet.

Die Kombination von Bürstenzytologie und transpapillärer endobiliärer Zangenbiopsie wurde in 6 Studien untersucht [555]. Sie kann die Sensitivität der Diagnose einer malignen Strikture mit einer kombinierten Sensitivität von 59,4 % (53,7-64,8 %) erreichen, die Spezifität bleibt hoch (100 % (98,8-100,0 %)). Somit wird die diagnostische Genauigkeit durch die Kombination beider Verfahren zur Histologiegewinnung gesteigert, jedoch nicht in dem Maße, dass ein Ausschluss eines Karzinoms durch die Histologie in sicherer Weise möglich ist.

| 4.19                          | Evidenzbasiertes Statement   | geprüft 2023 |
|-------------------------------|--|--------------|
| Level of Evidence<br><b>1</b> | Bei V.a. ein extrahepatisches Cholangiokarzinom kann durch Einsatz der Cholangioskopie in Kombination mit visuell gezielter Biopsie die Sensitivität der Diagnose gesteigert werden. |              |
|                               | [608]  |              |
|                               | Starker Konsens  |              |

Die meisten Studien zum Einsatz der Cholangioskopie verwendeten die Single-Operator-Cholangioskopie (mit SpyGlass®). In einer systematischen Übersicht [608], wurden insgesamt 10 Studien identifiziert, die die Cholangioskopie mit visuell-endoskopisch gezielter Biopsieentnahme bei Gallengangsstrikturen evaluierten. Die kombinierte Sensitivität der so gewonnenen Histologie zur Diagnose maligner Strikturen war 60,1 % (95% CI: 54,9-65,2 %) bei einer Spezifität von 98,0 % (96,0-99,0%). Etwas bessere Werte ergaben sich, wenn nur die Biopsien bei CCA ausgewertet wurden (Sensitivität 66,2 % (59,7-72,3 %), Spezifität 97,0 % (94,0-99,0 %)).

Die Hinzunahme des visuell-endoskopischen Eindrucks konnte die Sensitivität erheblich steigern (84,5 % (79,2-88,9 %)), allerdings zulasten der Spezifität (82,6 % (77,1-87,3 %)). Letztlich sind die endoskopischen Kriterien für Malignität nicht abschließend evaluiert, insbesondere vor dem Hintergrund entzündlicher Veränderungen (z.B. bei PSC). Interessant ist der Einsatz der Cholangioskopie bei Strikturen mit zuvor nicht

eindeutiger Histologie durch Bürste u./o. Biopsie: Hier konnte dennoch mit einer Sensitivität von 67,3 % (52,5-80,1 %) und Spezifität von 93,3 % (83,1-98,7 %) ein CCA diagnostiziert werden. Bei direktem Vergleich zwischen Bürstenzytologie, Zangenbiopsie und Cholangioskopie mit Biopsieentnahme war die Cholangioskopie den beiden anderen Verfahren in Sensitivität, Genauigkeit und negativem Prädiktwert signifikant überlegen [602].

Der Einsatz der nächsten Gerätegeneration oder die Verwendung der direkten peroralen Cholangioskopie könnte theoretisch sowohl die endoskopische Visualisierung als auch die Größe und Anzahl der Biopsien verbessern. Hierzu liegen noch keine vergleichenden Studien mit älteren Cholangioskopen vor. Eine 2019 publizierte Studie hat randomisiert die konventionelle Bürstenzytologie-Entnahme mit der digitalen Cholangioskopie mit visuell gestützter Biopsie verglichen. Hier war die Sensitivität der Cholangioskopie-gesteuerten Biopsie signifikant höher als die der Bürstenzytologie (68,2 % vs. 21,4 %), ebenfalls die Sensitivität der visuellen Einschätzung (95,5 % vs. 66,7 %) und die Genauigkeit insgesamt (87,1 % vs. 65,5 %) bei allerdings nicht gesteigertem PPV (positiv predictive value) und NPV (negativ predictive value) [609]. Zusätzliche Methoden zur Verbesserung der Visualisierung biliärer Veränderungen, wie die Chromoendoskopie, virtuelle Chromoendoskopie oder die Verwendung sondenbasierter Endomikroskopiesysteme, sind in Einzelstudien gut evaluiert, jedoch nicht in der Routinediagnostik verfügbar. Grundsätzlich sind all die genannten Verfahren der Bürstenzytologie, Biopsie und Cholangioskopie auch perkutan, z.B. über einen PTCD-Zugang, einsetzbar.

| 4.20      | Konsensbasierte Empfehlung  | geprüft 2023 |
|-----------|---|--------------|
| <b>EK</b> | <p>Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis und Erstmanifestation einer dominanten Stenose sollen mittels MRT/MRCP und ERCP/Histologie weiter abgeklärt werden.</p> <p>Bei weiterbestehendem Verdacht auf ein CCA trotz negativer Diagnostik sollte eine kurzfristige erneute Reevaluation, ggf. mit Wiederholung der Untersuchungen, oder bei therapeutischer Relevanz eine Klärung im Rahmen einer explorativen Laparotomie erfolgen.</p> |              |
|           | Konsens   |              |

Zur Überwachung von Patienten mit PSC darf auf die „S2k-LL Autoimmune Lebererkrankungen“ [550], der DGVS verwiesen werden, die schreibt: „Die Unterscheidung der benignen von der malignen Stenose ist eines der klinisch relevantesten Probleme bei Patienten mit PSC. Es sollten möglichst verschiedene Verfahren angewendet werden, um den Verdacht eines CCA weitestgehend zu bestätigen oder auszuschließen. Eine Cholangioskopie wird von einigen Zentren insbesondere zur gezielten Gewebentnahme favorisiert. Auch eine Wiederholung bereits erfolgter Untersuchungen erzielt in manchen Fällen eine Diagnosesicherung.“ Eine ausführliche Aufstellung zur Genauigkeit der Bürstenzytologie zur Diagnose des CCA bei Patienten mit PSC in Einzelstudien und in Reviews findet sich außerdem in der ESGE-Leitlinie „Role of Endoscopy in Primary Sclerosing Cholangitis“ [610], (Tabellen 6+7), zusammenfassend s. unter Kapitel Bürstenzytologie. Interessant ist, dass in einer deutschen Studie bei Patienten mit PSC diejenigen Patienten, die eine regelmäßige Dilatation dominanter Stenosen erhielten, mit 5,3 % (n = 7) zwar nicht signifikant (p = 0,1), aber

möglicherweise doch relevant seltener ein CCA entwickelten als die Patienten, die nur bei Beschwerden dilatiert wurden, mit 9,8 % (n = 15) [585]. Ob dies ein Effekt der verminderten Anzahl von Cholangitis-Episoden ist (im Sinne einer Unterbrechung der Inflammations-Karzinom-Sequenz), muss abgewartet werden.

Bei hochgradigem Verdacht auf ein biliäres Karzinom (iCCA, pCCA, dCCA) und als resektabel eingeschätztem Befund muss eine histologische Sicherung nicht regelhaft präoperativ erfolgen, da ein fehlender Tumornachweis in der Histologie/Zytologie aufgrund der niedrigen Sensitivität das therapeutische Vorgehen nicht verändert. Häufig wird die Erstdiagnose eines pCCA oder dCCA bei der ERC zur Ableitung bei Cholestase gestellt, dann kann ggf. eine Bürstenzytologie u./o. Zangenbiopsie zur Histologiegewinnung eingesetzt werden. Sensitivität und Spezifität der Verfahren zur histologischen Sicherung in Studien war in hohem Maße abhängig von der Prätestwahrscheinlichkeit der Studienpopulation (z.B. PSC- vs. non-PSC-Patienten, Patienten mit unklarer Strikturen vs. Patienten mit jeglicher Strikturen, symptomatische vs. asymptomatische Strikturen, nur dCCA vs. dCCA und Papillen- und Pankreaskarzinom). Bei unklaren Befunden kann die Cholangioskopie mit endoskopisch-visuell gezielter Biopsieentnahme eingesetzt werden, die die diagnostische Ausbeute erhöht (s.u.).

Bei Verdacht auf IgG4-assoziierte Cholangitis kann die biopsische Sicherung die probatorische Einleitung einer spezifischen Therapie begründen. Bei Patienten mit PSC empfiehlt die DGVS-Leitlinie „Autoimmune Lebererkrankungen“ bei dominanter Stenose eine histologische Sicherung, bei weiterhin bestehendem Verdacht auf ein CCA trotz negativer Histologie eine kurzfristige Reevaluation [550]. Vor Einleitung einer palliativen Chemotherapie ist die histologische Sicherung der Tumorentität erforderlich, die im Rahmen einer ERC oder durch perkutane oder endosonographische Punktion erfolgen kann (s.u.). Ob in Zukunft der Einsatz neoadjuvanter (Chemo-)Therapieansätze häufiger eine histologische Sicherung auch bei resektablem Befund erforderlich machen wird, bleibt aktuell ebenso spekulativ wie das Potenzial repetitiver Biopsien zur Identifikation eines molekular gestützten Therapieansatzes in der palliativen Situation.

Hinsichtlich der histopathologischen Sicherung s. auch das Kapitel „Histopathologische und molekulare Diagnostik“.

## 4.4 Operative und interventionelle Therapieverfahren

### 4.4.1 Resektion

| 4.21      | Konsensbasierte Empfehlung   | geprüft 2023 |
|-----------|--|--------------|
| <b>EK</b> | Eine Resektion eines pCCA, dCCA oder iCCA soll erfolgen, wenn eine komplette Resektion (R0-Resektion) möglich erscheint. |              |
|           | Starker Konsens  |              |

Die radikale chirurgische Entfernung allen Tumorgewebes stellt gegenwärtig die einzige kurative Behandlung des nicht fernmetastasierten iCCA und pCCA dar. Multifokalität (bei iCCA), Lymphknotenmetastasen (N1) und eine Gefäßinvasion sind die wichtigsten prognoserelevante Faktoren, stellen jedoch keine Kontraindikation dar, sofern eine R0-Resektion erreichbar scheint [611], [612], [613], [614], [615], [616], [617]. Häufig erfordert die chirurgische Behandlung von iCCA und pCCA ausgedehnte Leberresektionen [618], [619], [620]. Postoperativ sollte eine adjuvante Therapie erfolgen (siehe BILCAP-Studie (Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer)) [621]. Bei initial irresektabelm oder sogenanntem borderline-resektabelm iCCA kann nach einer Downsizing Therapie eine Resektion erwogen werden [622].

| 4.22      | Konsensbasierte Empfehlung  | geprüft 2023 |
|-----------|---|--------------|
| <b>EK</b> | Eine Resektion eines Gallenblasenkarzinoms soll erfolgen, wenn klinisch keine Fernmetastasen vorliegen (cM0) und eine komplette Resektion (R0-Resektion) möglich erscheint. |              |
|           | Starker Konsens   |              |

Die langfristige Prognose des Gallenblasenkarzinoms ist insgesamt sehr schlecht, mit einer 5-Jahre-Überlebensrate zwischen 5-15 %. Wenn der Krebs jedoch in einem frühen Stadium erkannt und angemessen behandelt wird, können 5-Jahres-Überlebensraten von 75 % erreicht werden [623], [624]. Es besteht ein internationaler Konsens darüber, dass die R0-Resektion der stärkste prognostische Faktor für das Langzeitergebnis und die Heilungschancen bei Patienten mit Gallenblasenkarzinom ist [624]. In diesem Zusammenhang bestimmt die Tiefe der Invasion durch die Gallenblasenwand die chirurgische Standardbehandlung des Gallenblasenkarzinoms [623], [624], [625].

**Bei Tis- und T1a-Tumoren** ist eine Cholezystektomie ohne weitere Resektion erforderlich [624]. Beim Gallenblasenkarzinom der Kategorie ab T1b ist eine zusätzliche Leberresektion mit systematischer Lymphadenektomie indiziert, sofern der Patient für die Operation geeignet ist. Sowohl die Gallenblasenbettektomie, als auch die Segmentresektion IVb und V sind ein onkologisch akzeptables Verfahren, vorausgesetzt, es wird eine R0-Resektion durchgeführt. Eine erweiterte Hepatektomie ist in der Regel bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Tumor mit biliärer und vaskulärer Beteiligung erforderlich, um eine R0-Resektion zu erreichen [623], [624].

Eine routinemäßige Resektion der Hauptgallengänge ist weder indiziert noch empfohlen, da sie die postoperative Morbidität erhöht, die Anzahl der entfernten Lymphknoten nicht erhöht und nicht mit einer Verbesserung des Gesamtüberlebens assoziiert ist. Eine Gallengangsresektion ist nur in Fällen indiziert, in denen ein positiver zystischer Ductusrand zum Zeitpunkt der ursprünglichen Resektion beseitigt werden muss, bei Gallenblasenkrebs mit direkter Infiltration des hepatoduodenalen Ligaments und in Fällen mit intensiver postoperativer Fibrose mit signifikanter Lymphadenopathie des hepatoduodenalen Ligaments, um eine adäquate Lymphadenektomie zu ermöglichen [624].

**Beim Gallenblasenkarzinom der Kategorie  $\geq 1b$**  erfordert die "Standard"-Lymphknotendissektion die Entnahme von mindestens 6 Lymphknoten und umfasst N1 (zystische 12c, pericholedochale 12b, Hilusknoten 12h, Knoten der eigentlichen Leberarterie 12a) und N2 (peripankreatische 13a, periportale 12p, periduktale und gemeinsame Leberarterie). Eine Skelettierung der Leberarterie, der Pfortader und des Gallenganges wird empfohlen. Das Befallen von Lymphknoten aus Truncus coeliacus und para-aortal, sollte als M1-Krankheit betrachtet werden, und die Entnahme dieser Lymphknoten ist nicht mit einem verbesserten Überleben assoziiert [624].

| 4.23      | Konsensbasierte Empfehlung   | geprüft 2023 |
|-----------|--|--------------|
| <b>EK</b> | Wird bei einer Cholezystektomie intra- oder postoperativ ein Carcinoma in situ (Tis) oder ein Mukosakarzinom (T1a) festgestellt, sollte bei Vorliegen einer R0-Situation (D. cysticus) keine Nachresektion erfolgen. |              |
|           | Starker Konsens  |              |

Das inzidentelle Gallenblasenkarzinom ist definiert als ein Karzinom, das bei der histologischen Untersuchung der Probe nach Standard-Cholezystektomie entdeckt wird, da frühe Gallenblasenkarzinome keine spezifischen Symptome aufweisen. Das inzidentelle Gallenblasenkarzinom repräsentiert etwa 70 % der Gallenblasenkarzinome in nichtendemischen Gebieten und tritt zwischen 0,2 % und 3 % der Patienten auf, die sich einer Cholezystektomie unterziehen.

Ein Gallenblasenkarzinom der Kategorie T1a ist definiert als Karzinom, das auf die Schleimhaut beschränkt ist, und T1b als Karzinom, das auf die Muscularis-Schleimhaut beschränkt ist. Patienten mit einem auf die Schleimhaut beschränkten Karzinom (T1a oder weniger) zeigten 5-Jahres-Überlebensraten von bis zu 100 % nach alleiniger Cholezystektomie. Deshalb wird bei Patienten mit inzidentellem Gallenblasenkarzinom der Kategorie Tis und T1a eine einfache Cholezystektomie empfohlen. Eine erweiterte Resektion ist nicht erforderlich. [623], [624], [626]

| 4.24      | Konsensbasierte Empfehlung  | geprüft 2023 |
|-----------|---|--------------|
| <b>EK</b> | Bei intra- oder postoperativem Nachweis eines Gallenblasenkarzinoms der Kategorie $\geq T1b$ , soll bei kurativem Ansatz eine onkologische Resektion oder Nachresektion erfolgen. |              |
|           | Starker Konsens   |              |

Aktuelle Leitlinien für die Behandlung von inzidentellen Gallenblasenkarzinomen empfehlen eine Nachresektion bei T1b-, T2- und T3-Läsionen, es sei denn, dies ist durch eine fortgeschrittene Erkrankung oder einem schlechten Allgemeinzustandes des Patienten kontraindiziert [624], [627].

Es besteht Konsens, dass die R0-Resektion der stärkste prognostische Faktor für das Langzeitergebnis und die Heilungschancen bei Patienten mit Gallenblasenkarzinom ist [624], [628]. Diesbezüglich zeigten Lee et al. in einer multivariaten Analyse bei Patienten mit einem T1b-Tumor, dass die R1/R2-Resektion und die Lymphknotenmetastasierung eine schlechte Prognose signifikant vorhersagten, wobei die 1-Jahres-Überlebensrate bei T1b-Tumoren, die sich keiner radikalen Exzision unterziehen, auf 50 % sank [629].

Die Reoperation sollte so früh wie möglich durchgeführt werden, sobald das endgültige histopathologische Staging vorliegt, die Metastasenaufarbeitung abgeschlossen ist und der Patient für die Reoperation geeignet ist, die je nach Überweisungszeitpunkt und Krankheitsstadium 2-4 Wochen nach der Cholezystektomie erfolgen kann. Eine radikale Reoperation wird für Patienten mit der Krankheit  $\geq$  pT1b empfohlen. [624]

Eine radikale Cholezystektomie mit Lymphadenektomie sollte bei Patienten mit T1b-GBCA empfohlen werden, bei denen kein erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen besteht. [626], [628]

Die Resektion der extrahepatischen Gallenwege ist die Standardoperation bei Gallenblasenkarzinomen, die (makroskopisch oder mikroskopisch) den Hals der Gallenblase und/ oder den D. Cysticus betreffen [624].

| 4.25      | Konsensbasierte Empfehlung   | geprüft 2023 |
|-----------|--|--------------|
| <b>EK</b> | Bei einem isolierten intrahepatischen Rezidiv eines CCA kann eine erneute Resektion durchgeführt werden, wenn eine komplette Resektion (R0-Resektion) möglich erscheint. |              |
|           | Konsens  |              |

Nach Resektion eines iCCA kann bei einem auf die Leber beschränkten Tumorrezidiv ein erneuter Resektionsversuch unternommen werden. Die Überlebensraten sind denen nach Primäroperation vergleichbar [630], [631]. Isolierte Rezidive eines perihilären Cholangiokarzinoms sind nur selten einer chirurgischen Therapie zugänglich.

| 4.26      | Konsensbasierte Empfehlung   | geprüft 2023 |
|-----------|--|--------------|
| <b>EK</b> | Wenn Rezidive nach einer vorangegangenen Operation nicht erneut operativ versorgt werden können, können diese mit thermischer Ablation behandelt werden, wenn hierdurch eine komplette Ablation möglich erscheint. |              |
|           | Starker Konsens  |              |

Für die thermische Ablation bei iCCA Rezidiven nach Resektion konnten in mehreren Studien gute Ergebnisse gezeigt werden [632], [633], [634], [635], [636], [637], [638], [639], [640]. Hier konnte in 2 kontrollierten Studien bei insgesamt 230 Patienten [633], [634], bei vergleichbaren Patientencharakteristiken ein vergleichbares progressionsfreies Gesamtüberleben von 31,3 Monaten für die Resektion versus 29,4 Monaten für die Ablation [633], bei deutlich höherer Komplikationsrate für die Resektion im Vergleich zur Ablation (13,8 %, vs. 5,3 % in [633], und 46,9 % vs. 3,9 % in [634], erreicht werden. In einer weiteren Studie von Kim JH et al. [641], wurden insgesamt 20 Patienten mit 29 rezidivierenden iCCAs einer perkutanen RFA unterzogen. Alle Patienten hatten sich einer kurativen Resektion des primären iCCA unterzogen. Die Tumorgöße lag zwischen 0,7 cm und 4,4 cm in der maximalen Größe (Mittelwert 1,9 cm; Median 1,5 cm). Die technische Effektivität von der Ablation betrug 97 % (28/29) der rezidivierenden iCCAs. Das mittlere progressionsfreie Überleben des lokalen Tumors betrug 39,8 Monate, und die kumulative progressionsfreie 6-Monate- und 1-, 2- und 4-Jahres-Überlebensrate betrug 93 %, 74 %, 74 % und 74 %. Das mediane Gesamtüberleben nach Ablation betrug 27,4 Monate und die kumulative Gesamtüberlebensrate von 6 Monaten und 1, 2 und 4 Jahren betrug 95 %, 70 %, 60 % und 21 %. Es gab in dieser Fallserie zwei Komplikationen (einen Leberabszess und eine biliäre Striktur, somit 7 % pro Behandlung) während des Follow-ups, aber keine Todesfälle.

#### 4.4.2 Lebertransplantation

| 4.27      | Konsensbasierte Empfehlung  | geprüft 2023 |
|-----------|---|--------------|
| <b>EK</b> | Eine Lebertransplantation für das iCCA soll außerhalb von Studien nicht erfolgen. |              |
|           | Starker Konsens   |              |

Derzeitig stellt das iCCA eine Kontraindikation für eine Lebertransplantation in den meisten Ländern weltweit aufgrund früher Tumorrezidive und schlechten Überlebensraten (5-Jahres-Gesamtüberleben zwischen 35 % und 47 %) dar [528], [572], [642].

Zu beachten ist, dass dies nicht immer Intention-to-Treat Analysen sind, sondern die Diagnose eines iCCA vielfach erst nach der Lebertransplantation im finalen histologischen Befund der Explantatleber gestellt wird, die Lebertransplantation jedoch ursprünglich mit der Indikation eines HCCs durchgeführt wurde [643], [644].

Im Fall eines iCCA < 2 cm (d.h. „sehr frühes“ iCCA) scheint die Lebertransplantation jedoch mit ähnlichen Ergebnissen wie bei einem HCC innerhalb der Mailand-Kriterien einherzugehen [645]. Dieses Konzept wurde durch eine weitere Studie validiert [646].

Lunsford et al. haben vor kurzem ein Protokoll für die Lebertransplantation bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem iCCA nach neoadjuvanter Chemotherapie erstellt. Voraussetzung war eine dauerhafte Regression oder zumindest kein Tumorprogress unter Chemotherapie. 6 von 21 rekrutierten Patienten wurden transplantiert und hatten eine Gesamtüberlebensrate nach 5 Jahren von 83 % (5 der 6 Patienten), 3 davon ohne Rezidiv. [647]

| 4.28                          | Evidenzbasierte Empfehlung   | geprüft 2023 |
|-------------------------------|--|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>0</b>   | Bei irresektablem, nichtmetastasiertem pCCA, welches die Mayo-Kriterien erfüllt, kann eine Lebertransplantation unter Studienbedingungen erwogen werden. |              |
| Level of Evidence<br><b>3</b> | [648], [649]   |              |
|                               | Starker Konsens  |              |

| Mayo-Kriterien  |
|---|
| <b>Irresektables pCCA oder pCCA in PSC-Zirrhose</b>   |
| <b>Tumor-Durchmesser &lt; 3 cm</b>  |
| <b>keine LK-Metastasen (obligate chirurgische Exploration)</b>  |
| <b>keine extrahepatische Tumormanifestation</b>   |
| <b>histologisch/zytologisch bestätigtes pCCA oder CA19-9 &gt; 1000 kU/L mit Vorliegen radiologischer Zeichen einer malignen Stenose</b> |

Die Lebertransplantation scheint bei irresektablen, nichtmetastasierten pCCA eine valide Option mit vielversprechenden Ergebnissen (Gesamtüberlebensrate > 50 % nach 5 Jahren). Die Rolle der neoadjuvanten Therapie ist bislang nicht geklärt.

Die meisten Daten zur Lebertransplantation stammen aus den USA, u.a. aus dem Zentrum mit der größten Erfahrung, der Mayo Klinik in Rochester [650]. In diesem Zentrum wurde ein neoadjuvantes Protokoll etabliert, das auf einer Kombination aus Strahlentherapie (45 Gy external beam radiation mit ggf. intraluminaler Brachytherapie) und Chemotherapie (5-FU über 3 Wochen gefolgt von Capecitabin) basiert. Lymphknotenmetastasen stellen eine absolute Kontraindikation dar. Sie sollen im Rahmen einer explorativen Laparotomie vor Lebertransplantation ausgeschlossen werden. Bis dato wurden mehr als 160 Patienten gemäß diesem Protokoll transplantiert mit einem 5-Jahres-Gesamtüberleben zwischen 50 % bis 80 %, abhängig von verschiedenen Unter- und Risikogruppen [648], [649], [651], [652]. Eine prospektiv-randomisierte Studie zum Vergleich Lebertransplantation versus palliative Therapie existiert bislang nicht.

In einer Analyse von Mantel et al. von ELTR-Daten (105 Patienten mit pCCA) konnte kein Nutzen durch eine neoadjuvante Therapie gefunden werden [653]. In einer Subgruppe von allerdings nur 28 Patienten, welche die Mayo-Auswahlkriterien erfüllten (d.h. Tumor-Durchmesser < 3 cm, keine LK-Metastasen, keine extrahepatische Erkrankung, histologisch bestätigtes pCCA oder CA19-9 > 100 kU/L mit Vorliegen

radiologischer Zeichen einer malignen Stenose), wurde keine neoadjuvante Therapie durchgeführt. Dennoch wies diese Subgruppe eine 5-Jahres-Überlebensrate von 59 % auf. Die übrigen 77 Patienten, die die Mayo-Kriterien nicht erfüllten, zeigten schlechte Ergebnisse mit einem 5-Jahres-Gesamtüberleben < 20 % [653].

## 4.4.3 Interventionelle Therapieverfahren

### 4.4.3.1 Perkutane Ablation

| 4.29      | Konsensbasierte Empfehlung   | geprüft 2023 |
|-----------|--|--------------|
| <b>EK</b> | Lokale Verfahren (RFA/MWA) können nach Beschluss des Tumorboards durchgeführt werden, falls keine Resektion möglich ist. |              |
|           | Starker Konsens  |              |

Grundsätzlich ist die thermische Ablation beim iCCA bis 3 cm Durchmesser möglich und klinisch effektiv [654], [655], [656], [657], [658], [659], [660], [661], [662], [663]. Mit modernen, effektiveren Ablationstechniken und in Kombination mit selektiver Embolisation ist eine Ablation beim iCCA auch bis 5 cm Durchmesser in Analogie zum Vorgehen beim HCC möglich [664]. Die thermische Ablation wird in den EASL guidelines mit einer Empfehlung C2 als „kann Option“ für „kleine Läsionen, die nicht chirurgisch zugänglich sind“ aufgeführt [665]. Es wird empfohlen, weitere klinische Studien durchzuführen“. Auch in den NCCN guidelines V3-2019 ist die thermische Ablation als Therapie des irresektablen iCCA explizit genannt [666].

Mehrere retrospektive Studien liegen vor, die den Wert der thermischen Ablation im historischen Vergleich mit akzeptablen Überlebensraten zeigen. In der bisher größten single center Studie mit 107 Patienten und 171 Tumoren [663], zeigte die Ablation bei primärem iCCA ein PFS nach 6, 12, 18 und 24 Monaten von 67,4 %; 41,5 %; 18,2 % und 8,7 % und ein OS nach 1, 3 und 5 Jahren von 93,5 %, 39,6 % und 7,9 %. In einer Metaanalyse [656], betragen die gepoolten 1-Jahres-, 3-Jahres- und 5-Jahres-Überlebensraten 82 % (95% CI: 72 %; 90 %), 47 % (95% CI: 28 %; 65 %) und 24 % (95% CI: 11 %; 40 %).

### 4.4.3.2 Intraarterielle Therapieverfahren

| 4.30                          | Evidenzbasierte Empfehlung   | geprüft 2023 |
|-------------------------------|--|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>0</b>   | Beim fortgeschrittenen iCCA ohne extrahepatischen Befall, können intraarterielle Verfahren ab der Zweitlinie oder additiv zur Chemotherapie, nach Vorstellung im Tumorboard, erfolgen. |              |
| Level of Evidence<br><b>3</b> | [667], [668]<br>3: Aktuelle Recherche hierzu ist erfolgt, keine Änderung des Inhalts   |              |
|                               | Starker Konsens  |              |

Die arteriellen Verfahren sind in zahlreichen Studien evaluiert. Aufgrund der geringen Patientenzahl des seltenen Tumors gibt es bisher weder für eine primäre noch für eine sekundäre lokale Therapie randomisierte Studien, allerdings zahlreiche Kohortenstudien, Metaanalysen und systematische Reviews. Auch in einer systematischen Recherche 2021 ergaben sich hier keine prospektiven Daten [668], [667]. Die aktuellen Studien schließen hauptsächlich Patienten mit einem Befund der auf die Leber begrenzt ist ein. Einzelne Subgruppen zeigen jedoch auch ein Ansprechen, wenn ein extrahepatischer Befall vorliegt, der jedoch nicht Prognose bestimmend ist. Im Tumorboard kann daher in Einzelfällen beim inoperablem iCCA auch bei extrahepatischem Befall, der nicht Prognose bestimmend ist, eine intraarterielle Therapie in Erwägung gezogen werden.

Als primäre Therapie werden selektive transarterielle Verfahren erwogen, falls bei Patienten eine Kontraindikation für eine systemische Chemotherapie vorliegt, bzw. eine systemische Chemotherapie abgelehnt wird. Als sekundäre Therapie werden TACE, TARE und HAI allein bei Nichtansprechen oder kombiniert mit systemischer Therapie in Einzelfällen diskutiert. In den von Bridgewater publizierten "Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma" der International Liver Cancer Association (ILCA) aus dem Jahr 2014 [572], wurde folgende Einschätzung getroffen: TACE und TARE zeigen in Einzelfällen ein gutes Ansprechen mit vertretbarer Toxizität bei Patienten mit iCCA. Allerdings schließen die Autoren zum damaligen Zeitpunkt, dass aufgrund einer unzureichenden Studienlage noch keine allgemeine Empfehlung für diese Therapien ausgesprochen werden kann. Eine Phase-III-Studie zu dieser Fragestellung ist nach wie vor nicht berichtet worden, somit bleiben TACE und TARE derzeit in Einzelfällen vorbehalten nach Besprechung im interdisziplinären Tumorboard.

Die lokoregionäre Therapie wird in mehreren Metaanalysen als wirksam hervorgehoben. Die TACE erreicht beim irresektablen iCCA allein ein medianes Gesamtüberleben von 12-17 Monaten und in Kombination mit systemischer Therapie einen zusätzlichen Überlebensvorteil von 2-12 Monaten [588, 590-593, 599]. Cuchetti et al. [662], konnten in einer Metaanalyse bei Patienten mit „mass-forming“ iCCA (OS: 19,9 Monate), bei TARE-naiven Patienten (OS: 24 Monate) und in Kombination mit systemischer Chemotherapie (OS: 19,5 Monate) die besten Überlebensraten erreichen. Solitäre Tumoren haben nach TARE ein höheres OS als multifokale Tumoren [663], (25 vs. 6,1 Monate [664]). Ähnliche Unterschiede zeigen sich zwischen gut und gering differenzierter Histologie [664], (18,6 vs. 9,7 Monate [597]).

Yang et al. fassen in einem systematischen Review 20 Arbeiten zusammen, allerdings konnte aufgrund der Datenheterogenität keine Metaanalyse durchgeführt werden. Dennoch zeigt diese Arbeit, dass transarterielle Verfahren sicher und effektiv sein können mit einem medianen Überleben von 12,4 Monaten nach TARE, interessanterweise trotz 33 % der Patienten mit extrahepatischen Manifestationen [666]. Aufgrund der Daten einer gepoolten Analyse von 12 Studien mit einem medianen Überleben von 15,5 Monaten und einer Ansprechrate von 28 % erwähnt die 2016 erschienene ESMO-Leitlinie [530], explizit auch die Möglichkeit einer TARE nach Versagen der Systemtherapie. In einer multizentrischen Auswertung [669], in 5 Krankenhäusern zeigte sich kein OS Unterschied zwischen cTACE (13,4 Monate), DEB TACE (10,5 Monate), alleiniger Embolisation (TAE; 14,3 Monate) oder TARE (11,3 Monate) ( $p = 0,46$ ). Vergleichbare Daten zum OS bei TACE und TARE hat auch Boehm et al. [659], in einer Metaanalyse berichtet, wobei hier die HAI zwar eine höhere Toxizität aber auch ein signifikant längeres OS aufwies.

Ein interessantes neues interventionell-radiologisches Konzept stellt die Chemosaturation mit einer Erhöhung der lokalen Dosis und Reduktion der Toxizität dar. Dieser Ansatz wird derzeit in Studien evaluiert und könnte in Zukunft einen Fortschritt für Patienten mit iCCA zeigen [670].

Sowohl mit TARE als auch mit HAI wurde in Studien [664], [671], [672], über Downstaging berichtet, das bei einigen Patienten eine R0-Resektion ermöglichte. [673]. Dies bestätigt die Notwendigkeit der erneuten Beurteilung der Patienten nach intraarteriellen Therapien in einem multidisziplinären Team bei gutem Ansprechen.

#### 4.4.4 Endoskopische Therapieverfahren

##### 4.4.4.1 Präoperative biliäre Drainagen

| 4.31      | Konsensbasierte Empfehlung   | modifiziert 2023 |
|-----------|--|------------------|
| <b>EK</b> | <p>Die Indikation für eine präoperative biliäre Drainage sollte interdisziplinär getroffen werden.</p> <p>Bei Vorliegen einer Cholangitis sollte eine präoperative biliäre Drainage umgehend erfolgen.</p> |                  |
|           | Starker Konsens  |                  |

Die Indikation zur biliären Drainage stellt sich entsprechend dem Behandlungsziel. Hierbei kann eine präoperative biliäre Drainage (PBD) bei kurativ intendierter Resektion oder eine palliative Drainage in Frage kommen. Darüber hinaus hängt die Behandlungsstrategie von der Lokalisation des Gallenwegverschlusses (intrahepatisch, hilär, extrahepatisch) ab. Ein weiterer Aspekt ist der Zugangsweg: Die biliäre Drainage kann grundsätzlich perkutan-transhepatisch, transpapillär oder transgastrisch/transduodenal erfolgen.

Wenn eine kurativ intendierte Resektion möglich ist, ist diese die bevorzugte Behandlung für Patienten mit hilärem oder extrahepatischem Cholangiokarzinom. Etwa 25 % bis 35 % dieser Patienten sind Kandidaten für eine PBD beim hilären CCA. Die Frage der Indikationsstellung zu einer PBD ist allerdings nicht abschließend beantwortet. Die Evidenz ist beschränkt und fußt überwiegend auf retrospektiven Analysen und nur vereinzelt auf prospektiven randomisierten Studien. Die Hyperbilirubinämie wurde in einer kürzlich veröffentlichte single center Studie als wichtigster modifizierbarer Risikofaktor für das negative, frühe postoperative Outcome des Patienten beobachtet [674]. Es werden hierbei unterschiedliche cut-off levels (orientierend an unterschiedlichen Resektionsausmaßen) angegeben, eine ausreichende Evidenz für einen entsprechenden Wert gibt es nicht. Andererseits kann eine PBD selbst das frühe postoperative Outcome des Patienten negativ beeinflussen, bspw. durch Komplikationen der interventionellen Therapie. Es wird zudem eine erhöhte Morbidität auch bei erfolgreicher Drainage gefunden und bspw. eine Ursache im möglichen Einschleppen von Keimen in das Gallenwegsystem durch die interventionelle Therapie vermutet. Unstrittig ist aber die Notwendigkeit einer PBD wenn eine Cholangitis primär vorliegt.

Die PBD muss für das intrahepatische Gallengangskarzinom und das perihiläre Gallengangskarzinom getrennt betrachtet werden. Intrahepatische Gallengangskarzinome

gehen nur selten mit einer Kompression der zentralen Gallenwegsstrukturen und einem Ikterus einher. Eine präoperative Gallengangsdekompression ist in diesen Fällen daher nur vor ausgedehnten Resektionen und Beteiligung der Gallenwege des „Future Liver Remnant“ erforderlich. Auch die Frage nach dem technischen Vorgehen bei der präoperativen Drainage ist nicht abschließend geklärt. Abgesehen von der lokalen Expertise im endoskopischen oder perkutanen Vorgehen, liegen auch im Studiensetting widersprüchliche Ergebnisse vor. Dies betrifft sowohl das Auftreten von Komplikationen durch die jeweilige Prozedur als auch die Erfolgsraten, wobei diese bei der PTCD etwas höher zu sein scheint.

Es liegen zwei Metaanalysen mit bis zu vier retrospektiven nicht-randomisierten Studien vor [675], [676]. In diesen wird eine vergleichbare bzw. etwas höhere Morbidität nach ERCP im Vergleich zur PTCD gefunden. Eine randomisierte Studie (Einschlusskriterien: Bilirubin >2,9 mg/dl, geplante erweiterte Leberresektion) wurde vorzeitig beendet, da in der PTCD-Gruppe eine signifikant höhere (Gesamt)-Mortalität (41 % von 27 Patienten) als in der endoskopisch gelegten Drainage-Gruppe (11 % von 27 Patienten) ( $p = 0,03$ ) vorlag. Allerdings war bei 56 % der Patienten zusätzlich zur endoskopisch gelegten Drainage eine perkutan gelegte Drainage erforderlich. Zudem entwickelten 16 (59 %) Patienten nach PTCD eine Cholangitis vs. 10 (37 %) nach ERCP [677].

Wahrscheinlich hat auch die jeweilige Expertise im Zentrum einen Einfluss auf das Outcome bei PBD. In einer multizentrischen, retrospektiven Analyse aus China zeigte sich im Vergleich einer ERCP vs. PTCD eine höhere periinterventionelle Morbidität in der ERCP Gruppe [678]: Nach ERCP hatten 37 % der Patienten eine Cholangitis und 17 % eine Pankreatitis gegenüber von 22 % mit Cholangitis und 2 % mit Pankreatitis nach PTCD-Anlage.

Die in Japan bevorzugt gelegte nasobiliäre Drainage erscheint in westlichen Ländern wenig praktikabel [679], zudem scheint sie keinen Vorteil gegenüber einer Plastiktentanlage zu bieten [680].

Das Risiko einer Tumorzellverschleppung durch den Zugangsweg der Drainage ist zwar selten, wird nach PTCD aber beobachtet – nicht aber nach endoskopischer Therapie [681], [682].

Vor Augmentationsverfahren der Leber (z.B. Pfortaderembolisation) sollte zumindest eine biliäre Drainage des zukünftigen Restlebergewebes (Future Liver Remnant) erfolgen [683]. Die Drainage des zu entfernenden Lebergewebes hat nur einen geringen Einfluss auf die Hypertrophieinduktion [684].

Zusammenfassend sollte die Indikation zu einer PBD in einem hepatobiliären Zentrum erfolgen; hier ist eine interdisziplinäre Planung der Behandlung unter Einschluss des chirurgischen, des interventionellen/endoskopischen und radiologischen Behandlers möglich. Die interventionelle Therapie muss hierbei auch durch alternative Drainagewege möglich sein, da eine primär insuffiziente Drainage nicht selten ist und dann eine alternative Therapiestrategie ergriffen werden muss.

Ergänzende Literaturübersicht s. Anhang (Tabelle: Übersicht über Literatur zur präoperativen biliären Drainage (PBD))

## 4.4.4.2 Palliative biliäre Drainage

| 4.32      | Konsensbasierte Empfehlung   | modifiziert 2023 |
|-----------|--|------------------|
| <b>EK</b> | <p>Eine palliative biliäre Drainage soll Patienten mit symptomatischem Gallenwegsverschluss angeboten werden.</p> <p>Eine palliative Drainage sollte in einem erfahrenen Zentrum durchgeführt werden, da hier auch alternative Drainageverfahren zur Verfügung stehen.</p> |                  |
|           | Starker Konsens  |                  |

Die interventionelle Drainage des Gallenwegsystems bei malignem Gallenwegsverschluss ermöglicht eine Symptomverbesserung, eine Verbesserung der Leberfunktion und die Behandlung einer Cholangitis. Mit einem dieser Therapieziele ist eine palliative biliäre Drainage bei biliären Karzinomen angezeigt. Die interventionelle Vorgehensweise ist hierbei abhängig von der Lokalisation des Verschlusses bzw. dem vorliegenden biliären Tumor (intrahepatisches vs. perihiläres vs. distales Cholangiokarzinom). Das Vorgehen wird darüber hinaus von der verfügbaren Technik mitbeeinflusst (ERCP, PTCD, EUS-gesteuertes biliäres Drainageverfahren). Eine detaillierte präinterventionelle Behandlungsplanung auf der Basis aussagekräftiger Bildbefunde (in der Regel MRCP) ist dabei unabdingbar [685]. Die Behandlungsintention sollte vor der Intervention definiert und dokumentiert werden und muss das Ziel einer kompletten vs. inkompletten Drainage einschließen.

Grundsätzlich kann die Lebensqualität bei Hyperbilirubinämie durch eine erfolgreiche Drainage verbessert werden [686]. Für ein verlängertes Überleben durch eine erfolgreiche Drainage in der Palliation gibt es zahlreiche Hinweise [687]. Es wird eine 30-Tages-Mortalität bei der distalen biliären Stenose von 2 bis 20 % und von 9 bis 20 % in der perihilären Stenose berichtet [688], [689], [690].

Randomisierte Studien fokussieren überwiegend auf den distalen, periampullären malignen Gallenwegsverschluss [691], [692]. Hier kann eine primär retrograde endoskopische Drainage in der Regel empfohlen werden. Ein selbstexpandierender Metallstent (SEMS) sollte als primäre Drainageoption gewählt werden und scheint einer Plastikenodoprothese überlegen [693]. Bei palliativer Indikation kann ein ummantelter, entfernbarer oder nicht-ummantelter SEMS eingesetzt werden. Die Durchführung einer EUS-gesteuerten Drainage kann dann einer PTCD nach frustanem ERCP-Versuch überlegen sein [694], [695]. Erste randomisierte Studien sehen bereits im primären Drainageversuch die EUS-gesteuerte Technik der ERCP ebenbürtig [696], [697].

Beim perihilärem, symptomatischen Gallenwegsverschluss werden PTCD oder ERCP mit unilateraler oder bi-/trilateraler Drainage eingesetzt. Eine EUS-gesteuerte Drainage kommt nur in Ausnahmefällen (z.B. transgastrische Drainage der linken Leber) in Frage. Eine Drainage von mindestens 50 % des (mutmaßlich funktionalen) Leberanteils wird empfohlen, wobei eine Kontrastierung von nicht drainierten Gangsegmenten vermieden werden sollte [698].

Randomisierte Studien berichten von höherem Erfolg und niedrigeren Komplikationen der PTCD vs. ERCP beim perihilären Gallenwegsverschluss [687], [688], [699], [700], aber die Lebensqualität könnte bei dem inneren Drainageverfahren höher sein [701].

Einige frühere randomisierte Daten sprechen für eine unilaterale Drainage, indem auch nur dieser Gangabschnitt dargestellt und intubiert wird [685], [702]. Um eine Cholangitis durch abgehängte Gangareale zu vermeiden, ist allerdings eine effektive Drainage aller dargestellten Gänge hilfreich [703], [704]. Das weist auch auf die für die klinische Situation unzureichende Vereinfachung bei Studien und der einzelnen Patientenbehandlung hin, die im uni- vs. bilateralen Drainageansatz zu sehen ist. Da das Gallenwegsystem zumindest drei Doppelsegmente umfasst, kann eine komplette Drainage in fortgeschrittenen perihilären Obstruktionen erst mit einem Dreifach-Stenting erreicht werden. Ein uni- vs. bilateraler Ansatz in Studien sollte daher zukünftig für die Zielbestimmung einer kompletten vs. inkompletten Drainage verlassen werden. Dies wird in der Studienkonzeption wie auch in der Behandlungsplanung in der Klinik nicht immer berücksichtigt. Randomisierte Studien konnten die effektive Drainage mittels – in der Regel bilateralen – SEMS zeigen [687], [694], [705]. Dabei scheint eine ‚SEMS-neben-SEMS‘ einer ‚SEMS-in-SEMS‘ Technik gleichgestellt zu sein [694]. Es kommen nur nicht-ummantelte, damit nicht entfernbare SEMS in Frage, damit Seitenäste durch die Maschen des Stents drainiert werden können. Eine komplette Drainage muss als Ziel erreichbar sein. Das Outcome im weiteren Verlauf nach SEMS Einlage im Vergleich zu Plastikstents ist nicht belegt. Eine Reintervention bei Komplikationen oder erneuter Symptomatik scheint nach Implantation von permanenten SEMS erschwert. Eine primäre Therapie mit multisegmentaler Plastikstenteinlage kann beim perihilären biliären Verschluss damit auch weiterhin als vorrangiger Therapieansatz gesehen werden.

Die Drainage eines Gangabschnitts, bei dem bereits eine Atrophie der abhängigen Lebersegmente eingetreten ist, sollte nicht erfolgen, da erhöhte Komplikationsraten und keine wesentliche Verbesserung des Patienten-Outcomes zu erwarten sind [706].

Da ein Drainageversuch mit einer Technik – bspw. der ERCP – frustriert verlaufen kann, sollte zumindest eine alternative Technik – bspw. PTCD und/oder EUS-gesteuerte biliäre Drainage – verfügbar sein. Die Häufigkeit, mit der eine biliäre Drainage im Zentrum vorgenommen wird, scheint einen wesentlichen Einfluss auf den Erfolg des Eingriffs und das Outcome beim Patienten zu haben [707], [708]. Beides spricht für eine Behandlung dieser Patienten im erfahrenen Zentrum.

Literaturübersicht s. Anhang (Tabelle: Übersicht über Literatur zur biliären Drainage (BD) bei Cholangiokarzinom)

#### 4.4.4.3 Intraduktale lokoregionäre Therapieverfahren

| 4.33      | Konsensbasierte Empfehlung   | geprüft 2023 |
|-----------|--|--------------|
| <b>EK</b> | Intraduktale, lokalablativ Verfahren (Photodynamische Therapie und intraduktale RFA) können nach Beschluss des Tumorboards durchgeführt werden, um eine effektive Palliation zu ermöglichen. |              |
|           | Starker Konsens  |              |

Intraduktale, lokalablativ Verfahren können bei einem lokal begrenzten Tumor in Betracht gezogen werden. Es handelt sich hierbei um eine palliative Behandlungsform. Für eine Outcome-Verbesserung mit einer lokalablativen Therapie bei einem metastasierten Tumor finden sich keine Belege. Es stehen die Photodynamische

Therapie (PDT) und die intraduktale Radiofrequenzablation (iRFA) zur Verfügung, wobei letztere sich von der perkutanen RFA wesentlich unterscheidet. Die lokalablativen Therapien werden in aller Regel mit einer endoskopischen Stenttherapie kombiniert und sind nur in dieser Kombination durch Studien geprüft. Hierdurch ist eine lokale Tumordestruktion über wenige Millimeter zu erreichen. Die iRFA wird nach Heranführen einer bipolaren Sonde mittels ERCP in den tumorös stenosierte Gallenwegsabschnitt durch Anwendung von hochfrequentem Wechselstrom durchgeführt [709]. Mit der PDT wird ebenfalls eine lokale Tumordestruktion über wenige Millimeter Eindringtiefe erreicht. Hierfür muss allerdings einige Zeit vor einer lokalen Lichtbestrahlung des Tumoreals in einer ERCP ein Photosensitizer intravenös appliziert werden, der die Tumorzellen besonders lichtempfindlich werden lässt und diese sowie Zellen der Neovaskularisation zerstört [710]. Bei der PDT werden unterschiedliche Photosensitizer eingesetzt. Porfimer-Natrium (Photofrin) ist der am häufigsten genutzte Sensitizer, Temoporfin (Foscan) und Dihematoporphin Ether (Photosan-3) sind weitere Produkte. Photofrin ist zugelassen für die Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem perihilären Cholangiokarzinom. 5-Aminolävulinsäure scheint beim Gallenwegskarzinom nicht wirksam [711]. Vergleiche einer Effektivität der Sensitizer liegen nicht vor.

Eine randomisierte Studie zeigte ein verbessertes Überleben im Vergleich zu einer alleinigen Stenttherapie für die iRFA [303], und zwei randomisierte Studien einen Überlebensvorteil für die PDT [712], [713]. Eine randomisierte Studie zeigte ein schlechteres Outcome für die PDT im Vergleich zum Stent bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen und metastasierten perihilären Tumoren [714]. In einer gepoolten Analyse wird ein Überleben von 413 Tage vs. 183 Tage für die PDT gegenüber der alleinigen Stenttherapie gefunden [710]. In der Kombination mit einer systemischen Chemotherapie zeigte sich die PDT der PDT + Stent-Gruppe und der „Stent-allein“ Gruppe in retrospektiver Analyse überlegen [715], [716].

Die Auswahl einer PDT gegenüber einer IRFA ist durch direkte Vergleichsstudien nicht abgesichert [717], [718]. Die IRFA scheint technisch einfacher und mit hoher primärer Erfolgsrate verbunden; ob die Komplikationsrate der iRFA gegenüber der PDT vergleichbar ist, ist nicht klar [709]. Für die PDT sprechen die breitere Erfahrung und die größere Anzahl an in Studien eingeschlossenen Patienten [719], sowie retrospektive Daten für die Kombination mit der systemischen Chemotherapie.

Literaturübersicht s. Anhang (Tabelle: Übersicht über Literatur zu intraduktalen, lokalablativen Verfahren (PBD))

#### 4.4.5 Stereotaxie

| 4.34      | Konsensbasierte Empfehlung  | geprüft 2023 |
|-----------|---|--------------|
| <b>EK</b> | Eine Hochpräzisionsradiotherapie (Stereotactic Body Radiotherapy; SBRT) kann nach Beschluss in einer Tumorkonferenz bei fehlenden alternativen Therapieoptionen angeboten werden. |              |
|           | Starker Konsens   |              |

Eine Reihe von Autoren hat in den vergangenen Jahren berichtet, dass nach einer definitiven Radiotherapie die Höhe der Dosis mit einer hohen Lokalkontrollrate und auch

mit dem Überleben der Patienten korreliert [720], [721], [722]. Obwohl das zunächst mit einer konventionell fraktionierten Radio(chemo)therapie beobachtet wurde [720], [722], hat die Mehrzahl der Studien der letzten Jahre eine SBRT dafür eingesetzt, welche typischerweise eine Dosisescalation im Zentrum der Bestrahlungsvolumina verwendet [721], [723], [724]. Die Dosisabhängigkeit gilt sowohl für intrahepatische wie auch für perihiläre CCA. Darüber hinaus ist eine sequentielle Chemotherapie vor und/oder nach der Radiotherapie ein weiterer Faktor für die Verlängerung des Überlebens, und einige Studien haben eine Kombination der Radiotherapie mit einer sequentiellen Chemotherapie durchgeführt [722], [723].

Die Erfahrungen mit SBRT zur Behandlung von Cholangiokarzinomen sind begrenzt. Eine Metaanalyse fasst 226 Patienten in 4 prospektiven [725], [726], [727], [728], und 7 retrospektiven Studien zusammen [723]. Die gepoolte 1-Jahres-Lokalkontrollrate war 81,8% (95% CI: 69,4; 89,9%) wenn die 2 Gy-Äquivalenzdosis (EQD2)  $\geq$  71.3 Gy war und darunter bei 74,7 % (95% CI: 57,1 %; 86,7 %). Das mediane Überleben lag bei 13,6 Monaten (10 – 35,5 Monate). Die berichteten Toxizitäten waren moderat mit < 10 % Akuttoxizität  $\geq$  3 und 10-20 % Spättoxizität, v.a. als duodenale und gastrale Ulzera.

Die Protonenstrahlbestrahlung ist eine weitere Methode zur Anwendung einer hochdosierten Radiotherapie. Die meisten Daten beschränken sich auf retrospektive Studien mit nur einer Institution. Eine prospektive, multi-institutionelle Phase-II-Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit einer hochdosierten hypofraktionierten Protonentherapie bei intrahepatischen Cholangiokarzinomen (n = 37; daneben auch bei 44 Patienten mit HCC). Eine Dosis von 67,5 Gray-Äquivalenten wurde in 15 Fraktionen angewendet. Die 2-Jahres-Lokalkontroll- und Gesamtüberlebensrate betrug in der Cholangiokarzinom-Kohorte 94,1 % bzw. 46,5 % [340].

Zur interstitiellen Brachytherapie von Cholangiokarzinomen ist die Evidenzlage niedrig. In einer monozentrischen, retrospektiven Serie wurden 15 Patienten mit histologisch gesicherten Tumoren an insgesamt 27 Läsionen mit einer interstitiellen Brachytherapie behandelt. Die mediane Dauer der lokalen Tumorkontrolle betrug 10 Monate und die mediane Überlebenszeit 14 Monate nach der Behandlung [729].

#### 4.4.6 Nachsorge

| 4.35      | Konsensbasierte Empfehlung   | geprüft 2023 |
|-----------|--|--------------|
| <b>EK</b> | Nach Resektion/Ablation eines CCA sollte nach 4-12 Wochen erstmals, im ersten Jahr alle 3 Monate und im zweiten Jahr alle 3-6 Monate ein biphasisches CT oder ein dynamisches MRT durchgeführt werden. |              |
|           | Starker Konsens  |              |

Es liegt keine Evidenz hinsichtlich des genauen Vorgehens bei der Nachsorge vor. Beim praktischen Vorgehen wird nach einer Resektion und Ablation eines Cholangiokarzinoms nach 4-12 Wochen ein biphasisches CT oder dynamisches MRT empfohlen. Im weiteren ersten Jahr alle 3 Monate, im zweiten Jahr alle 3-6 Monate. Die Nachsorge sollte für insgesamt 5 Jahre durchgeführt werden und ab dem dritten Jahr eine jährliche Schnittbildgebung beinhalten. Dieses Vorgehen erfolgt analog der NCCN guideline 2019 [655].

## 4.5 Systemtherapie

### 4.5.1 Adjuvante Therapie

| 4.36                          | Evidenzbasierte Empfehlung  | geprüft 2023 |
|-------------------------------|---|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>B</b>   | Aufgrund des hohen Rezidivrisikos sollten Patienten nach chirurgischer Tumorentfernung (R0, R1) eine adjuvante Systemtherapie mit Capecitabin angeboten werden. |              |
| Level of Evidence<br><b>1</b> | [621]<br>1: Updaterecherche 2023: Luvira 2021   |              |
|                               | Starker Konsens   |              |

Aufgrund des subendothelialen Wachstums entlang der Perineuralscheiden beträgt das Rezidivrisiko nach radikaler chirurgischer Tumorentfernung für ein perihiläres Cholangiokarzinom (CCA) 40-80 % (Auflistung der Studienergebnisse siehe [730]). Auch für andere Lokalisationen des CCA und für Gallenblasenkarzinome (GB-CA) ist das Rezidivrisiko ähnlich hoch. Risikofaktoren für ein frühes Rezidiv sind vor allem Lymphknotenmetastasen (N1), R1-Status und ein niedriger Differenzierungsgrad (G3). Eine Metaanalyse retrospektiver und einarmiger Studien mit mehr als 6000 Patienten mit CCA oder GB-CA ergab für Patienten mit einem dieser Risikofaktoren einen Vorteil für eine adjuvante Therapie [731]. Zusätzlich liegen mit den Ergebnissen der BILCAP-Studie die Daten einer randomisierten Phase-III-Studie vor, die den Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie zeigen [621]. In dieser Studie wurde bei 447 Patienten mit CCA oder muskelinvasivem GB-CA sowie vollständiger makroskopischer Tumorentfernung (R0 oder R1) die Gabe von Capecitabin (1250 mg/m<sup>2</sup> zweimal täglich an Tag 1 bis 14 bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen, insgesamt 8 Zyklen) mit der alleinigen Nachsorge verglichen. Der Therapiebeginn sollte innerhalb von 12 Wochen postoperativ bei Patienten mit ECOG 0 – 1 erfolgen, erlaubt war eine Ausdehnung des Zeitraumes bis auf 16 Wochen.

In der Per-Protokoll-Analyse ergab sich ein signifikanter Unterschied im medianen Gesamtüberleben von 52 versus 36 Monate (HR: 0,79; 95% CI: 0,63; 1,00, p = 0,028). In der Intention-to-Treat-Analyse war der Unterschied zwischen beiden Gruppen vergleichbar mit 50 versus 36 Monate (HR: 0,84; 95% CI: 0,67; 1,06), allerdings nicht signifikant [732]. Die mediane Zeit von der OP bis zum Therapiebeginn lag bei 10,3 Wochen. Die Langzeitergebnisse der Studie zeigen, dass der Effekt von Capecitabine eher moderat ist und dass der Haupteffekt nicht in der Vermeidung des Rezidivs zu liegen scheint, sondern im Zeitpunkt mit einem medianen Rezidiv-freien Intervall in der ITT Analyse mit Capecitabine von 24,3 Monaten und für die Beobachtungsgruppe mit 17,4 Monaten (HR: 0,81 (95% CI: 0,65 bis 1,01) [732].

Die französische PRODIGE 12-Studie konnte ebenfalls durch Gemcitabin und Oxaliplatin im Vergleich zur alleinigen Nachsorge keine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens erzielen [733]. Eine Metaanalyse, welche diese Studie ebenfalls integriert hat, bestätigte keinen Vorteil einer Gemcitabin-basierten adjuvanten Therapie beim CCA [734]. Eine Cochrane-Analyse sieht den Effekt einer adjuvanten Therapie

beim CCA trotz der positiven BILCAP-Studie als unsicher an und empfiehlt dringend weitere Studien [735]. Aufgrund fehlender Evidenz besteht außerhalb von klinischen Studien zurzeit keine Indikation für eine adjuvante Strahlentherapie.

## 4.5.2 Neoadjuvante Therapie primär resektabler Tumoren

|                               |  |                     |
|-------------------------------|--|---------------------|
| 4.37                          | <b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>  | <b>geprüft 2023</b> |
| Empfehlungsgrad<br><b>A</b>   | Eine neoadjuvante Chemotherapie soll bei primär resektablen Tumoren nicht außerhalb von klinischen Studien erfolgen. |                     |
| Level of Evidence<br><b>5</b> | 5: Es erfolgte eine ausführliche Recherche 2023, ohne Nachweis positiver Studien.                                    |                     |
|                               | Starker Konsens  |                     |

## 4.5.3 Systemtherapie lokal fortgeschrittener Tumoren

|           |   |                     |
|-----------|---|---------------------|
| 4.38      | <b>Konsensbasierte Empfehlung</b>   | <b>geprüft 2023</b> |
| <b>EK</b> | Bei primär irresektablen Tumoren sollte unter einer Tumorthherapie eine erneute Vorstellung im Tumorboard mit der Frage einer sekundären Resektabilität erfolgen. |                     |
|           | Starker Konsens   |                     |

Bei Patienten mit grenzwertig resektablen Tumoren, kann als individuelles Konzept eine Chemotherapie mit kurzfristiger erneuter Evaluation der Operabilität durchgeführt werden. Hierbei liegen weder Daten zu einer standardisierten Definition der Resektabilität noch zur systemischen palliativen Therapie vor. Die Chemotherapie sollte in Analogie zur palliativen Chemotherapie erfolgen. Die Ansprechraten zwischen der Dreifachtherapie mit Gemcitabin, Cisplatin + Durvalumab und der Zweifachtherapie mit Gemcitabin und Cisplatin unterscheiden sich mit 26,7 % [736], bzw. 26,1 % [737], nicht. Interessant ist, dass in der Studie von Gemcitabin und Cisplatin die objektiven Ansprechraten für Gallenwegskarzinome bei lediglich 19 % und bei Gallenblasenkarzinome bei 38 % lagen [737].

Eine mit 45 % hohe Ansprechraten für die Dreifachtherapie Gemcitabin, Cisplatin und nab-Paclitaxel in einer Phase II-Studie [738], bestätigte sich in einer nachfolgenden Phase III Studie nicht: die Ansprechraten in der SWOG 1815 Studie zeigten keinen statistischen Unterschied für die Dreifachtherapie mit 32% im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin mit 22 % [739].

Prinzipiell gilt für alle eingesetzten Systemtherapien, auch in klinischen Studien, dass bei gutem Ansprechen die Resektabilität nach 2-3 Monaten erneut evaluiert werden sollte.

#### 4.5.4 Palliative Systemtherapie

| 4.39                          | Evidenzbasierte Empfehlung   | geprüft 2023 |
|-------------------------------|--|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>A</b>   | Allen Patienten mit Cholangio- oder Gallenblasenkarzinom soll bei adäquatem Allgemeinzustand in der inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Situation eine palliative Systemtherapie angeboten werden. |              |
| Level of Evidence<br><b>2</b> | [740], [737], [741], [742], [743]<br>2: Erneute Recherche 2021, mit zusätzlicher Evidenz, keine inhaltliche Änderung der Empfehlung  |              |
|                               | Konsens  |              |

Bei der Indikationsstellung zur Chemotherapie sind der Allgemeinzustand des Patienten, die Komorbiditäten, die Patientenpräferenzen sowie die Toxizität der geplanten Schemata zu berücksichtigen [572], [744]. In der ABC-02-Studie (s.u.) zeigte sich ein Überlebensvorteil für alle Tumorlokalisationen. Der Vorteil war am deutlichsten für Patienten mit einem ECOG Performance Status (PS) 0 oder 1.

##### 4.5.4.1 Erstlinientherapie

| 4.40                                  | Evidenzbasierte Empfehlung  | modifiziert 2023 |
|---------------------------------------|---|------------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>A</b>           | Als Systemtherapie soll in der Erstlinie die Kombination Durvalumab, Gemcitabin und Cisplatin angeboten werden. |                  |
| Level of Evidence<br><b>2</b><br>⊕⊕⊕⊖ | [740], [737], [741], [742], [743]<br>2: Erneute Recherche 2022, Oh 2022   |                  |
|                                       | Starker Konsens   |                  |

Die Placebo-kontrollierte Topaz-01 Studie zeigt eine Überlegenheit im primären Endpunkt Gesamtüberleben von Durvalumab (anti PD-L1 Antikörper) + Gemcitabine + Cisplatin (D + Gem/Cis) im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie mit Gemcitabin + Cisplatin (Gem/Cis) [736]. Wichtigste Einschlusskriterien waren intra- und extrahepatische CCAs einschließlich Gallenblasenkarzinome und ECOG 0-1. Papillenkarzinome waren nicht eingeschlossen. Das mediane Gesamtüberleben war mit 12,8 vs. 11,5 Monate nur moderat besser, allerdings separieren sich die Überlebenskurven in der Kaplan-Meier Analyse zunehmend, so dass die Überlebensraten nach 12 Monaten sich mit 54 % vs. 48 % und nach 24 Monaten mit 25 % vs. 10 % zugunsten der Kombination mit Durvalumab unterschieden. Die Ansprechrate lag im D + Gem/Cis Arm bei 27 % und bei 19 % mit Gem/Cis.

Die bessere Wirksamkeit einer kombinierten Therapie von Gemcitabin + Cisplatin bestätigte sich auch mit dem anti PD-1 Antikörper Pembrolizumab (Gem/Cis + P)

gegenüber der alleinigen Chemotherapie in der Keynote-Studie 966 [745]. Diese Studie erreichte ihren primären Endpunkt mit einer Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens von 12,7 Monaten mit Gem/Cis + P gegenüber 10,9 Monaten mit Gem/Cis. Das geschätzte Überleben für die Gruppe mit Pembrolizumab betrug nach 12 Monaten 52 % und nach 24 Monaten 25 % im Vergleich zur Patientengruppe mit Gem/Cis von 44 % nach 12 und 18 % nach 24 Monaten. Eine Zulassung für Pembrolizumab in dieser Indikation besteht derzeit nicht (Stand 04/2023).

Bei Kontraindikationen für eine Therapie mit Durvalumab soll weiterhin auch die Therapie mit Gem/Cis eingesetzt werden. Zwei Studien, die britische ABC-02-Studie [737], und die japanische BT22-Studie [741], haben in einer gemeinsamen Auswertung bei insgesamt fast 500 Patienten die Überlegenheit einer Kombinationstherapie bestehend aus Gemcitabin und Cisplatin gegenüber einer Monotherapie mit Gemcitabin gezeigt. Hierbei ist besonders zu berücksichtigen, dass mit der Applikation von Gemcitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> und Cisplatin 25 mg/m<sup>2</sup> an den Tagen 1 und 8 bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ein gut verträgliches Therapieschema implementiert wurde. So zeigten sich keine Unterschiede in beiden Therapiegruppen in Bezug auf das Auftreten von schwergradigen (CTCAE Grad 3 und 4) Nierenfunktionsstörungen (Gemcitabin und Cisplatin versus Gemcitabin: 1,5 % vs. 1 %, p = 0,83) sowie von Übelkeit (4,0 % versus 3,5 %, p = 0,78) und Erbrechen (5,1 vs. 5,5 %, p = 0,65).

Bei Patienten mit ECOG 2 kann alternativ eine Monotherapie mit Gemcitabin erfolgen und bei eingeschränkter Nierenfunktion kann Oxaliplatin statt Cisplatin eingesetzt werden [744]. Die Lebenserwartung bei symptomorientierter Therapie beträgt nach historischen Daten dagegen nur ca. 2,5 bis 4,5 Monate [742].

Alternativ zu dieser Erstlinientherapie wird die Teilnahme an klinischen Studien empfohlen.

#### 4.5.5 Therapie nach Versagen der Erstlinientherapie

| 4.41      | Konsensbasierte Empfehlung   | geprüft 2023 |
|-----------|--|--------------|
| <b>EK</b> | Nach Versagen oder Unverträglichkeit der Erstlinientherapie soll Patienten mit adäquatem Allgemeinzustand eine weitere Therapie angeboten werden.  |              |
|           | Konsens  |              |
| 4.42      | Konsensbasierte Empfehlung   | geprüft 2023 |
| <b>EK</b> | In einer palliativen Situation bei Patienten mit ECOG 0 - 1 sollte eine molekulare Charakterisierung des Tumors und Vorstellung in einem Interdisziplinären/Molekularen Tumorboard erfolgen. |              |
|           | Konsens  |              |

Die Daten zu Tumoren mit FGFR2-Fusionsgenen, MSI-H/d-MMR oder IDH1-Mutationen zeigen, dass molekulargenetische Marker eine zunehmend größere Rolle für die Therapieauswahl auch bei zugelassenen Therapien spielen. Die molekulare

Charakterisierung von Cholangiokarzinomen deutet darauf hin, dass diese Tumorentität sich in besonderem Maße für eine molekular gerichtete Therapie eignet [746], und dass diese Patienten bei gutem Allgemeinzustand (ECOG 0 – 1) nach einem Versagen der Erstlinientherapie in einem molekularen Tumorboard vorgestellt werden sollten. Weitere Beispiele für molekulare Veränderungen neben den zugelassenen Therapieoptionen, die therapeutisch genutzt werden können, sind NTRK-Fusionsgene, Amplifikationen von HER2 oder die BRAF V600E Mutation.

- Fusionsgene mit dem Neurotrophin-Rezeptoren TRKA, TRKB und TRKC, sog. NTRK-Genfusionen [747], sind seltene Veränderungen bei CCA, die in Einzelfällen beschrieben worden sind [748], [749]. Die hohe Relevanz dieser Veränderungen liegt allerdings in der hohen Ansprechrate solche Tumoren [750], die zur Tumor-unabhängigen Zulassung von Larotrectinib geführt hat.
- Amplifikationen von HER2 (ERBB2) finden sich bei 5 – 15 % aller Gallenwegstumoren, am häufigsten bei Karzinomen der Gallenblase [751]. Erste vielversprechende Fallberichte zur Therapierelevanz dieser Veränderungen liegen vor [752], [753], [754]. In der Phase 2-Studie "MyPathway" wurden Patienten mit einem metastasierten biliären Karzinom und einer Her2-Amplifikation und/oder Her2-Überexpression im ECOG Performance Status 0-2 mit Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab behandelt. Es konnte bei 9 von 39 Patienten ein partial response (23 % [95% CI: 11-39 %] festgestellt werden [755].
- Für Patienten mit der BRAF-Mutation V600E wurde ein Ansprechen auf den BRAF-Inhibitor Vemurafenib zunächst in Einzelfällen beschrieben [756]. Inzwischen gibt es weitere Daten für ein gutes Ansprechen mit einer Kombination aus dem BRAF-Inhibitor Dabrafenib und dem MEK-Inhibitor Trametinib in einem frühen Bericht aus der „NCI-MATCH“ Studie [757], weiteren Fallberichten [758], [759], [760], und der Phase II Studie ROAR. In dieser Studie wurden 43 Patienten mit einer BRAF-V600E Mutation behandelt. Insgesamt wurde bei 20 Patienten (47 %) ein Therapieansprechen beobachtet, 15 Patienten zeigten einen stabilen Krankheitsverlauf (35 %) und bei 6 Patienten wurde ein Progress (14 %) als "best response" dokumentiert. Das Gesamtüberleben nach 12 Monaten betrug 56 %, nach 24 Monaten 36 % und das mediane Gesamtüberleben in dieser Kohorte war 14 Monate [761].

| 4.43                          | Evidenzbasierte Empfehlung  | geprüft 2023 |
|-------------------------------|---|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>A</b>   | Patienten deren Tumoren eine Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (FGFR2) Fusion oder ein FGFR2-Rearrangement aufweisen und die nach mindestens einer Systemtherapie progredient sind, soll eine Therapie mit dem FGFR-Inhibitor Pemi-gatinib angeboten werden.* |              |
| Level of Evidence<br><b>3</b> | [762]   |              |
|                               | Starker Konsens   |              |

\*Anmerkung: Für den FGFR-Inhibitor Futibatinib wurde von der CHMP der EMA ein positives Votum für eine Zulassungsprozess in dieser Indikation ausgesprochen, die Zulassung steht noch aus (Stand 04/2023).

Die Zulassung von Pemigatinib beruht auf der einarmigen Phase II Studie FIGHT-202 [763]. Als primärer Endpunkt zeigten 40 von 108 Patienten (37 %) ein Ansprechen auf die Tumorthherapie, davon 36 Patienten mit einer partiellen und 4 Patienten mit einer kompletten Remission [762]. Die mediane Dauer des Therapieansprechens war 8,1 Monate (95% CI: 5,7; 13,1). In den USA wurde in der Zwischenzeit für zwei weitere FGFR-Inhibitoren, Infigratinib und Futibatinib, eine Zulassung in dieser Indikation, ebenfalls basierend auf einarmigen Phase II Studie [764], [765], erteilt. Aktuell liegt für Futibatinib eine positive Empfehlung des "Committee for Medicinal Products for Human Use" (CHMP) der EMA für die Zulassung von Futibatinib vor, jedoch noch keine offizielle Zulassung die endgültige Zulassung durch die Europäische Kommission steht aktuell noch aus (Stand 04/2023). Diese weiteren Studien unterstreichen die Bedeutung des FGFR2-Signalweges für eine Subgruppe von Cholangiokarzinomen mit FGFR2-Fusion oder -Rearrangement (s. auch Hintergrundtext zu Empfehlung 4.46). Aufgrund der guten Ansprechraten wurde hier bei einem Level of Evidence 3 eine starke Empfehlung ausgesprochen.

Neben den oben genannten Substanzen wurden weitere vielversprechende erste klinische Daten z.B. auch für Derazantinib [766], oder Erdafitinib [767], vorgestellt. Medikamente aus dieser Substanzgruppe werden derzeit in zahlreichen Studien und unterschiedlichen Situationen, z.T. auch in der Erstlinie, untersucht. Neben Fusionsgenen sich auch aktivierende Mutationen oder Inframe-Deletionen als relevant für Therapieansätze beschrieben worden [768], [769].

| 4.44                        | Evidenzbasierte Empfehlung   | neu 2023 |
|-----------------------------|--|----------|
| Empfehlungsgrad<br><b>A</b> | Immuntherapie-naive Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem biliärem Karzinom, welches eine hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweist und Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie, soll eine Therapie mit dem anti-PD-1 Antikörper Pembrolizumab angeboten werden. |          |
| Level of Evidence<br>⊕⊕⊕⊕   | ⊕⊕⊕⊕: Keynote 158 und ABC-06   |          |
|                             | Starker Konsens  |          |

Die Bestimmung auf Mikrosatelliteninstabilität soll Tumoren mit funktionsgestörten DNA-Reparatursystemen (sog. MSI high Tumoren) identifizieren, die von einer Immuntherapie mit PD-1 Checkpoint-Inhibitoren profitieren [770], [771], [772]. Diese machen in frühen Krankheitsstadien bis zu 1 % und bei fortgeschrittenen Tumoren bis zu 2 % aller biliärer Karzinome aus [772], [773]. Sollten Patienten in der Erstlinie kein Durvalumab erhalten haben, ist für diese Patienten Pembrolizumab eine Therapiemöglichkeit. Die Zulassung von Pembrolizumab in dieser Indikation beruht auf der Keynote 158 Studie, in der 351 Patienten mit 28 unterschiedlichen Tumorentitäten eingeschlossen worden sind [774]. Bei insgesamt 22 Patienten mit CCA zeigte sich

ein Ansprechen bei 9 Patienten (41 %; 3 x CR, 6 x PR), welches im Median 31 Monate andauerte.

| 4.45                        | Evidenzbasierte Empfehlung  | neu 2023 |
|-----------------------------|---|----------|
| Empfehlungsgrad<br><b>A</b> | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1 R132-Mutation, die zuvor mit mindestens einer Linie Systemtherapie behandelt worden sind, soll eine Therapie mit dem IDH1-Inhibitor Ivosidenib angeboten werden. |          |
| Level of Evidence<br>⊕⊕⊕⊖   | [775]   |          |
|                             |   |          |

Für Patienten mit einer Mutation im Isocitrat Dehydrogenase 1 (IDH1) Gen zeigen Ergebnisse der Phase-III-ClarIDHy-Studie ein signifikant längeres medianes PFS mit 2,7 unter Ivosidenib vs. 1,4 Monaten mit Placebo, allerdings separieren sich die Kurven deutlich im längerfristigen Verlauf [776]. Das mediane Gesamtüberleben in der Studie war nicht signifikant unterschiedlich mit 10,3 Monaten mit Ivosidenib vs. 7,5 Monaten mit Placebo, allerdings wurden aus dem Placeboarm 70 % der Patienten nach Progress mit Ivosidenib behandelt (cross-over Studiendesign) [775]. Die Berechnung eines für Crossover adjustierten Gesamtüberlebens ergab für Placebo eine mediane Überlebenszeit von 5,1 Monaten und war dann im Vergleich zur Verumgruppe signifikant kürzer [775]. Somit scheint eine Subgruppe der Patienten deutlich von der Therapie zu profitieren. Die „Disease Control Rate“, d.h. der Anteil an Patienten mit mindestens stabiler Erkrankung oder partieller Remission lag für Ivosidenib bei 53 % und für Placebo bei 28 %. Die Zulassung der Europäischen Kommission für Ivosidenib erfolgte im Mai 2023 als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind.

| 4.46                          | Evidenzbasierte Empfehlung   | geprüft 2023 |
|-------------------------------|--|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>0</b>   | Als medikamentöse Zweitlinientherapie kann bei Patienten mit ECOG 0-1 eine Therapie mit FOLFOX angeboten werden. |              |
| Level of Evidence<br><b>2</b> | [777]  |              |
|                               | Starker Konsens  |              |

| 4.47                          | Evidenzbasierte Empfehlung  | modifiziert 2023 |
|-------------------------------|---|------------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>0</b>   | Nach Versagen mindestens einer vorherigen Therapielinie kann eine Irinotecan-haltige Therapie angeboten werden. |                  |
| Level of Evidence<br><b>2</b> | 2: Recherche 2022, Choi 2021  |                  |
|                               | Starker Konsens   |                  |

Für den Nutzen einer Zweitlinientherapie bei radiologisch progredienter Tumorerkrankung unter der Erstlinientherapie ohne weitere molekulare Charakterisierung liegen Daten aus der ABC-06-Studie vor [777].

In der randomisierten Phase-III-Studie ABC-06 wurde ein modifiziertes FOLFOX-Regime gegen eine alleinige symptomorientierte Therapie verglichen und eine moderate Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens von 5,3 Monate auf 6,2 Monate mit Chemotherapie erreicht (HR: 0,69 (95% CI: 0,50; 0,97;  $p = 0,032$ ) [777]. Die 1-Jahres-Überlebensrate für FOLFOX war mit 25,9 % etwas mehr als doppelt so hoch wie in der Kontrollgruppe mit 11,4 %.

Ein direkter Vergleich von mFOLFIRI mit mFOLFOX wurde in einer Phase II Studie aus Südkorea mit jeweils 59 Patienten in jedem Arm untersucht. Der primäre Endpunkt der Überlebensrate nach 6 Monate war 54% für mFOLFOX und 44% für mFOLFIRI, der Unterschied war statistisch nicht signifikant [778].

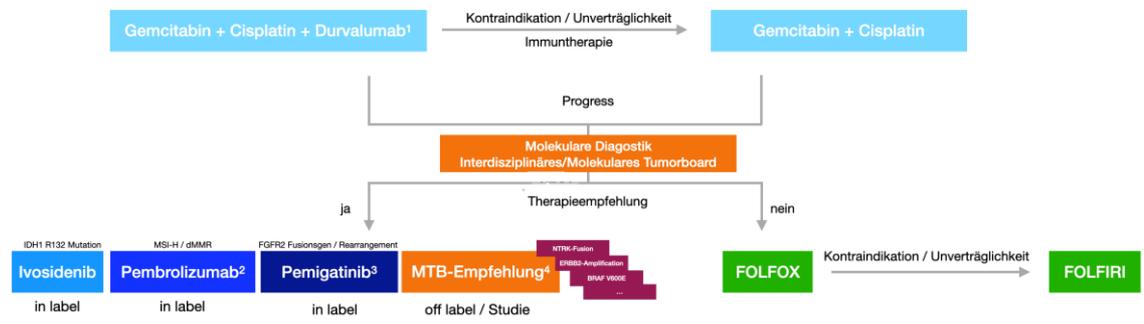
Die Kombination von Irinotecan und Capecitabin führte im Vergleich zu einer Irinotecan Monotherapie in einer randomisierten Phase II Studie aus China mit 60 Patienten nach Progress unter Gemcitabin und Cisplatin zu einer Verlängerung des mOS (10,1 vs 7,3 Monate) bei einer 9-Monate Überlebensrate von 60,9 % vs. 32 % [779]. Diese Ergebnisse wurden durch die NIFTY Studie aus Süd-Korea bei 178 Patienten bestätigt. In dieser Phase-IIb Studie wurde die Kombination von 5-FU/Leukovorin und liposomalem Irinotecan gegenüber 5-FU/Leukovorin alleine untersucht. Das mPFS bei Patienten, die mit der Kombination behandelt wurden, betrug 7,1 Monate im Vergleich zu 1,4 Monaten für Patienten, die nur mit 5-FU/Leukovorin behandelt wurden. Das mediane OS lag bei 8,6 Monate im experimentellen Arm und 5,5 Monate im Kontrollarm [780]. Diese Ergebnisse konnten allerdings in der in Deutschland durchgeführten NALIRICC Studie nicht bestätigt werden. Insgesamt zeigte sich bei deutlich höherer Toxizität keine Verbesserung des PFS und des OS, so dass ein Einsatz von liposomalem Irinotecan anstelle von Irinotecan derzeit nicht empfohlen werden [781].

In einer weiteren Phase II Studie mit 98 Patienten aus Indien wurde der Überlebensvorteil durch die Hinzunahme von Capecitabin zu Irinotecan gegenüber einer Irinotecan-Monotherapie bei Patienten mit einem Gallenblasenkarzinom nicht bestätigt (5,2 vs 6,3 Monate) [782], sodass auch die Monotherapie eine valide Option sein kann.

Angesichts der überwiegend moderaten Vorteile von "klassischen" Chemotherapieregimen ab der Zweitlinie ist für Patienten mit gutem Allgemeinzustand daher die oben

empfohlene molekulare Charakterisierung des Tumors und Vorstellung in einem Molekularen Tumorboard ein wichtiger zusätzlicher diagnostischer Schritt.

### Sequenztherapie beim CCA



<sup>1</sup> Nach Leitlinie empfohlene zugelassene Erstlinientherapie  
<sup>2</sup> Immuntherapie-naïve Patienten ohne Durvalumab in der Erstlinie und Tumore mit MSI-H/dMMR  
<sup>3</sup> Futibatinib wurde vom „Committee for Medicinal Products for Human Use“ (CHMP) der EMA ebenfalls für die Zulassung in dieser Indikation empfohlen (Stand 04/2023)  
<sup>4</sup> Nach Vorstellung in einem interdisziplinären Molekularen- / Tumorboard

Abbildung 6: Sequenztherapie beim Cholangiokarzinom

#### 4.5.6 Verlaufskontrollen unter Systemtherapie

| 4.48      | Konsensbasierte Empfehlung   | geprüft 2023 |
|-----------|--|--------------|
| <b>EK</b> | Bei biliären Karzinomen unter Systemtherapie sollte alle 6–12 Wochen die diagnostisch am besten geeignete Schnittbildgebung durchgeführt werden. Die Interpretation im klinischen Alltag sollte sich an den Auswerteprinzipien von RECIST 1.1 orientieren. |              |
|           | Konsens  |              |

## 5 Qualitätsindikatoren

Die Qualitätsindikatoren wurden auf der Grundlage der Langversion 2.01 Juni 2021 erstellt und bei dieser Version nicht verändert.

Qualitätsindikatoren sind Messgrößen, deren Erhebung der Beurteilung der Qualität der zugrunde liegenden Strukturen, Prozesse bzw. Ergebnisse dient. Qualitätsindikatoren sind ein wichtiges Instrument des Qualitätsmanagements. Ziel ihres Einsatzes ist die stetige Verbesserung der Versorgung, indem die Ergebnisse der Versorgung dargestellt, kritisch reflektiert und wenn nötig verbessert werden. Die vorliegende Auswahl von Qualitätsindikatoren wurde gemäß der Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie erstellt [783]. Für den Ableitungsprozess konstituierte sich eine „Arbeitsgruppe Qualitätsindikatoren“ (AG QI). Diese erstellte das finale Set der Qualitätsindikatoren auf Grundlage der bereits bestehenden Qualitätsindikatoren der Leitlinie HCC 2013, der neuen starken Empfehlungen („soll“) der aktualisierten Leitlinie HCC/CCA, der Ergebnisse der bestehenden Qualitätsindikatoren aus den zertifizierten Leberkrebszentren (nur HCC) der Deutschen Krebsgesellschaft sowie der Ergebnisse der Recherche nach bestehenden nationalen und internationalen Qualitätsindikatoren. Die genaue Vorgehensweise und die Zusammensetzung der AG QI sind im Leitlinienreport dargelegt.

Nach zwei Online-Sitzungen dieser AG wurden drei neue Qualitätsindikatoren (QI) angenommen, wobei zwei (QI 8 und 9) das bestehende Set ergänzen und ein QI (Typisierung CCA nach WHO-Klassifikation) den bestehenden QI 1 ergänzt. Zwei QI aus dem vorbestehenden Set (QI 3 Ausbreitungsdiagnostik, QI 5 Nachsorge nach kurativem Verfahren) wurden gestrichen.

**Tabelle 13: Qualitätsindikatoren**

| Qualitätsindikator | Referenz-Empfehlung | Evidenzgrundlage / weitere Informationen |
|--------------------|---------------------|--|
|--------------------|---------------------|--|

### QI 1: Typisierung nach WHO-Klassifikation (seit 2013; in 2020 ergänzt)

|   |  |   |
|---|--|---|
| <p><b>Zähler</b></p> <p>Patienten des Nenners mit Typisierung nach aktueller WHO-Klassifikation</p> <p><b>Nenner</b></p> <p>N1: Alle Patienten mit histologisch gesichertem HCC<br/>N2: Alle Patienten mit histologisch gesichertem CCA</p> | <p>Empfehlung <a href="#">Empfehlung 4.8</a></p> <p>Die Typisierung der Karzinome der Gallenwege und der Gallenblase soll nach der anatomischen Lokalisation (intrahepatisch, perihilär, distale Gallenwege, Gallenblase) und gemäß der histologischen Differenzierung nach der aktuellen WHO-Klassifikation erfolgen. Bei intrahepatischen Cholangiokarzinomen sollte eine Unterscheidung von ‚small duct‘ und ‚large duct‘ Typ erfolgen.</p> | <p>EK <b>**Qualitätsziel:**</b> Möglichst häufig Typisierung nach WHO</p> |
|---|--|---|

| Qualitätsindikator  | Referenz-Empfehlung  | Evidenzgrundlage / weitere Informationen   |
|---|--|--|
| <b>QI 2: Inhalt Befundberichte HCC (seit 2013)</b>  |  |  |
| <p><b>Zähler</b></p> <p>Patienten des Nenners mit Befundberichten mit Angabe zu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Staging (nach TNM-Klassifikation) · Typing (nach WHO-Klassifikation) · Grading</li> <li>· Resektionsrand</li> <li>· Status der Umgebungsleber</li> </ul> <p><b>Nenner</b></p> <p>Alle Patienten mit HCC und Leberresektion oder Leberexplantation</p> | <p>Empfehlung <a href="#">Empfehlung 3.21</a></p> <p>Die Bearbeitung und Befundung eines Resektats oder Explantats soll die Ausdehnung des Tumors (Staging) gemäß der aktuellen TNM-Klassifikation, seinen Typ (Typing) und Differenzierungsgrad (Grading) und den Status des Resektates (R-Klassifikation) sowie den Status der nichttumorösen Leber ermitteln.</p> | <p>EK <b>**Qualitätsziel:**</b> Möglichst häufig vollständige Befundberichte</p>   |
| <b>QI 3: QI 4 entsprechend Langversion - Vorstellung Tumorkonferenz (seit 2013)</b>   |  |  |
| <p><b>Zähler</b></p> <p>Patienten des Nenners mit prätherapeutischer Vorstellung in der Tumorkonferenz</p> <p><b>Nenner</b></p> <p>Alle Patienten mit HCC</p>   |  | <p>EK <b>**Qualitätsziel:**</b> Möglichst häufig prätherapeutische Vorstellung in der Tumorkonferenz</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Teilnehmer TK: Gastroenterologe, Pathologe, interventioneller Radiologe, Viszeralchirurg</li> <li>• Videokonferenzen sind möglich</li> </ul> |
| <b>QI 4: QI 6 entsprechend Langversion - Vorstellung Tumorkonferenz nach TACE (modifiziert 2020)</b>  |  |  |
| <p><b>Zähler</b></p> <p>Patienten des Nenners mit Vorstellung in der Tumorkonferenz nach zwei Behandlungszyklen</p> <p><b>Nenner</b></p> <p>Alle Patienten mit HCC und TACE</p>   | <p>Empfehlung <a href="#">Empfehlung 3.64</a></p> <p>Die Indikation zur Fortführung der TACE soll nach zwei Behandlungszyklen im Tumorboard überprüft werden.</p>  | <p>EK <b>**Qualitätsziel:**</b> Möglichst häufig Vorstellung in der Tumorkonferenz nach TACE</p>   |

| Qualitätsindikator | Referenz-Empfehlung | Evidenzgrundlage / weitere Informationen |
|--------------------|---------------------|--|
|--------------------|---------------------|--|

**QI 5: QI 7 entsprechend Langversion - mRECIST-/EASL-Klassifikation nach TACE (modifiziert 2020)**

|   |   |  |
|---|---|--|
| <p><b>Zähler</b></p> <p>Patienten des Nenners mit Beurteilung der Remission mittels mRECIST- oder EASL-Klassifikation</p> <p><b>Nenner</b></p> <p>Alle Patienten mit HCC und TACE</p> | <p>Empfehlung <a href="#">Empfehlung 3.70</a></p> <p>Die Remissionsbeurteilung nach Ablation/TACE/TARE soll nach mRECIST/EASL erfolgen.</p> | <p>EK <b>**Qualitätsziel: **</b> Möglichst häufig Verwendung der mRECIST- oder EASL-Klassifikation nach TACE</p> |
|---|---|--|

**QI 6: QI 8 entsprechend Langversion - Bridging-Therapie (neu 2020)**

|  |  |   |
|--|--|---|
| <p><b>Zähler</b></p> <p>Patienten des Nenners, die eine Bridging-Therapie erhalten haben</p> <p><b>Nenner</b></p> <p>Alle Patienten mit HCC (BCLC A), Child A auf der Transplantationswarteliste</p> |  | <p>A, LoE 1 <b>**Qualitätsziel:**</b> Möglichst häufig Bridging-Therapie bei Patienten mit HCC (BCLC A) innerhalb der Mailand-Kriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bridging: Lokalablation, Resektion, oder transarterielle Verfahren (TACE, TARE)</li> <li>• BCLC A:</li> <li>• ECOG (PS): 0-2</li> <li>• Child-Pugh A bis C</li> <li>• Singulärer Tumor &gt; 2cm oder frühe multifokale Erkrankung mit bis zu 3 Tumoren &lt; 3cm</li> </ul> |
|--|--|---|

**QI 7: QI 9 entsprechend Langversion - Inhalt Befundberichte CCA (neu 2020)**

|   |  |  |
|---|--|--|
| <p><b>Zähler</b></p> <p>Patienten des Nenners, bei denen ein histopathologischer Befundbericht mit folgenden Angaben vorliegt: · Staging (TNM-Klassifikation) · Typing (WHO-Klassifikation) · Grading · Resektionsrand (R-Klassifikation)</p> |  | <p>EK <b>**Qualitätsziel:**</b> Möglichst häufig vollständige Befundberichte</p> |
|---|--|--|

| Qualitätsindikator   | Referenz-Empfehlung | Evidenzgrundlage / weitere Informationen |
|--|---------------------|--|
| <p>· Bei intrahepatischen Cholangiokarzinomen (C22.1): Status der nicht-tumorösen Leber</p> <p><b>Nenner</b></p> <p>Alle Patienten mit CCA und Resektion oder Explantation</p> |                     |  |

Konsultationssfassung

## 6 Anhang

### 6.1 Literaturübersichten

#### 6.1.1 Kapitel 3.4 Operative und interventionelle Therapieverfahren

Tabelle 14: Literaturübersicht Bridging-Therapie

| Referenz              | Studie       | Teilnehmer | Intervention    | Kontrolle | Zielgrößen                                      | Hauptergebnis   |
|-----------------------|--------------|------------|-----------------|-----------|---|---|
| Agopian<br>2017 [153] | Retrospektiv | 3601       | LRT             | No LRT    | DFS,<br>Post-LT-<br>Recurrence                  | Keine Verbesserung DFS für HCC innerhalb Mailand-Kriterien<br><br>Erhöhte LRT-Zahl als Prediktor für post-LT-Recurrence |
| Ashoori<br>2012 [784] | Retrospektiv | 36         | TACE + RFA + LT |           | Drop-out-Rate<br><br>Histopath. Efficacy        | Erniedrigte Drop-out-Rate vor LT durch LRT, hohe Rate von Tumornekrose  |
| Beal<br>2016 [190]    | Retrospektiv | 178        | TACE/RFA        | TACE/RFA  | OS<br><br>Radiologic/<br>Pathologic<br>Response | CR durch Bildgebung vorhersagbar.<br><br>Tumorvitalität im Resektat nicht mit schlechterem Outcome assoziiert.          |

| Referenz                                   | Studie       | Teilnehmer | Intervention                     | Kontrolle         | Zielgrößen            | Hauptergebnis   |
|--|--------------|------------|----------------------------------|-------------------|-----------------------|---|
| Boteon<br>2018 <a href="#">[785]</a>       | Retrospektiv | 57         | TACE                             | No TACE           | Post-LT-Complications | Erhöhte Inzidenz von intraoperativen Komplikationen nach TACE ohne Auswirkung auf Mortalität/Morbidität |
| Cascales<br>2018 <a href="#">[191]</a>     | Retrospektiv | 11         | TACE (10)<br>RFA (1)             |                   | OS                    | Akzeptables OS für HCC außerhalb Maastricht-Kriterien, innerhalb "Up to seven Criteria" nach LRT        |
| Finckenstedt<br>2016 <a href="#">[192]</a> | Retrospektiv | 174        | TACE (121)<br>RFA (60)<br>HR (9) |                   | OS, DFS               | Neoadj. LRT mit gutem OS/DFS für HCC-Patienten BCLC intermediate stage                                  |
| Gabr<br>2017 <a href="#">[196]</a>         | Retrospektiv | 172        | TACE                             | TARE              | OS, DFS               | Neoadj. TACE/ TARE mit vergleichbarem OS/DFS für HCC und anschließender LT                              |
| Györi<br>2017 <a href="#">[193]</a>        | Retrospektiv | 150        | Single LRT:<br>TACE, RFA,<br>PEI | Multimodal<br>LRT | OS                    | Neoadj. single LRT mit besserem OS als  |

| Referenz                               | Studie       | Teilnehmer | Intervention | Kontrolle          | Zielgrößen                                 | Hauptergebnis   |
|--|--------------|------------|--------------|--------------------|--|---|
|  |              |            |              |                    |  | multimodale LRT für HCC mit LT  |
| Habibollahi 2019 <a href="#">[786]</a> | Retrospektiv | 108        | LRT: CR      | LRT: Non-CR        | Radiologic/Pathologic CR/Non-CR<br>OS, DFS | Neoadj. LRT mit pathologischer CR (im Gegensatz zur nicht CR) verbessert OS/DFS für HCC nach LT |
| Jianyong 2017 <a href="#">[194]</a>    | Retrospektiv | 1560       | TACE + LT    | RFA/Resektion + LT | OS, DFS                                    | Neoadj. TACE mit vergleichbarem OS/DFS für HCC im BCLC A/B                                      |
| Lu 2005 <a href="#">[787]</a>          | Retrospektiv | 52         | RFA + LT     |                    | OS, DFS, Drop-out-Rate                     | Neoadj. RFA mit gutem OS/DFS und niedriger Drop-out-Rate für HCC pts. mit BCLC Early-Stage      |
| Nicolini 2010 <a href="#">[788]</a>    | Retrospektiv | 49         | TACE         | TAE                | Radiologic/Pathologic Response             | TACE mit höherer Rate an CR als TAE   |
| Oligane 2017 <a href="#">[198]</a>     | Retrospektiv | 2794       | LRT + LT     | LT                 | OS, DFS                                    | Bridging LRT verbessert OS/DFS  |

| Referenz                 | Studie       | Teilnehmer | Intervention          | Kontrolle     | Zielgrößen                 | Hauptergebnis  |
|--------------------------|--------------|------------|-----------------------|---------------|----------------------------|--|
| Sadow<br>2019 [789]      | Retrospektiv | 127        | TACE + LT             |               | Radiologic Response<br>DFS | Schlechte Prognose für TACE vor LT ist ein Risikofaktor für post-Transplant Recurrence |
| Tan<br>2018 [790]        | Retrospektiv | 65         | TACE + LT<br>RFA + LT | LT            | OS,<br>Drop-out-Rate       | Neoadj. TACE/RFA ohne Verbesserung in OS und Drop-out-Rate                             |
| Werner<br>2019 [791]     | Retrospektiv | 155        | TACE + LT             | LT            | OS                         | Neoadj. TACE verbessert OS   |
| Sapisochin<br>2017 [792] | Retrospektiv | 406        | SBRT + LT             | TACE/RFA + LT | OS                         | SBRT als äquivalente Alternative zu TACE/RFA als Bridging-Therapie                     |

DFS = Disease Free Survival, LRT = Lokoregionäre Therapie, LT = Lebertransplantation



Tabelle 15: Übersicht über die Literatur zum Downstaging

| Referenz                                   | Studien typ  | Teilnehmer | Intervention                     | Kontrolle          | Zielgrößen  | Hauptergebnis   |
|--|--------------|------------|----------------------------------|--------------------|-------------|---|
| Fin-kenstedt<br>2016 <a href="#">[192]</a> | Retrospectiv | 174        | TACE (121)<br>RFA (60)<br>HR (9) |                    | Post-LT OS  | Downstaging mit vergleichbarem OS für HCC pts. Mit very early/early und intermediate stage<br><br>CR mit significant besserem Survival als PD |
| Györi<br>2017 <a href="#">[193]</a>        | Retrospectiv | 150        | Single LRT:<br>TACE, RFA,<br>PEI | Multimodal LRT     | Post-LT: OS | Downstaging mit besserem OS als multimodale LRT für HCC pts. nach LT<br><br>OS für TACE und RFA vergleichbar                                  |
| Jianyong<br>2017 <a href="#">[194]</a>     | Retrospectiv | 1560       | TACE + LT                        | RFA/Resection + LT | OS, DFS     | Downstaging mit TACE mit vergleichbarem OS/DFS wie RFA/Resection für HCC pts. mit BCLC A/B  |

| Referenz                          | Studien<br>typ    | Teilneh-<br>mer | Interven-<br>tion | Kontrolle | Zielgrößen | Haupter-<br>gebnis   |
|-----------------------------------|-------------------|-----------------|-------------------|-----------|------------|--|
| Yao 2015<br><a href="#">[173]</a> | Retrospec-<br>tiv | 606             | LRT + LT          | LT        | OS, DFS    | Downs-<br>taging in<br>eine Kate-<br>gorie T2<br>erzeugt<br>vergleich-<br>bare post-<br>LT OS/DFS<br>zu Patien-<br>ten, die be-<br>reits initial<br>in der Kate-<br>gorie T2<br>waren. |

Tabelle 16: Vergleichende Studien Resektion versus Ablation bei HCC &lt; 3 cm

| Autor                                |     | Design       | Patienten [n] | Overall Survival   |             |             |
|--------------------------------------|-----|--------------|---------------|--|-------------|-------------|
|                                      |     |              |               | 1-Jahr [%]   | 3-Jahre [%] | 5-Jahre [%] |
| Nishikawa 2011 <a href="#">[277]</a> | Rx  | Retrospektiv | 69            | 100  | 81,4        | 75,6        |
|                                      | RFA |              | 162           | 95,4   | 79,6        | 63,1        |
| Wang 2012 <a href="#">[793]</a>      | Rx  | Retrospektiv | 208           | 96,1   | 87,8        | 77,2        |
|                                      | RFA |              | 254           | 91,6   | 73,5        | 57,4        |
| Feng 2012 <a href="#">[268]</a>      | Rx  | RCT          | 84            | 96   | 87,6        | 74,8        |
|                                      | RFA |              | 84            | 93,1   | 83,1        | 67,2        |
| Peng 2012 <a href="#">[794]</a>      | Rx  | Retrospektiv | 74            | 90,5   | 70,9        | 62,1        |
|                                      | RFA |              | 71            | 98,5   | 87,7        | 71,9        |
| Hasegawa 2013 <a href="#">[795]</a>  | Rx  | Retrospektiv | 5364          |  | 85,3        |             |
|                                      | RFA |              | 5548          |  | 81,0        |             |
| Fang 2014 <a href="#">[796]</a>      | Rx  | RCT          | 60            |  | 77,5        |             |
|                                      | RFA |              | 60            |  | 82,5        |             |
| Miura 2015 <a href="#">[797]</a>     | Rx  | Retrospektiv | 871           |  | 66          |             |
|                                      | RFA |              | 871           |  | 52          |             |
| Zhang 2016 <a href="#">[798]</a>     | Rx  | Metaanalyse  | 1480          | Kein signifikanter Unterschied im OS zwischen der MWA Gruppe und der Resektionsgruppe. |             |             |
|                                      | MWA |              |               |  |             |             |
| Zhang 2017 <a href="#">[799]</a>     | Rx  | Retrospektiv | 73            | 95,2   | 71,4        | 38,1        |
|                                      | MWA |              |               | 96,7   | 53,3        | 43,3        |
| Liu 2016 <a href="#">[800]</a>       | Rx  | Retrospektiv | 79            |  | 97          |             |

| Autor                               |     | Design       | Patienten<br>[n] | Overall Survival |                    |                    |
|-------------------------------------|-----|--------------|------------------|------------------|--------------------|--------------------|
|                                     |     |              |                  | 1-Jahr<br>[%]    | 3-<br>Jahre<br>[%] | 5-<br>Jahre<br>[%] |
|                                     | RFA |              | 79               |                  | 83                 |                    |
| Takayasu 2018 <a href="#">[801]</a> | Rx  | Retrospektiv | 176              |                  | 94                 | 70                 |
|                                     | RFA |              | 491              |                  | 90                 | 75                 |
| Uhlig 2019 <a href="#">[278]</a>    | Rx  | Register     | 10 085           |                  |                    | 39,4               |
|                                     | RFA |              | 8211             |                  |                    | 37,3               |

**Tabelle 17: Vergleichsstudien Thermoablation versus Resektion für bis zu drei HCC-Herde mit maximal 3cm**

| Autor                                |     | Design       | Patienten [n] | Tumor D [cm] | Overall Survival |        |        |
|--------------------------------------|-----|--------------|---------------|--------------|------------------|--------|--------|
|                                      |     |              |               |              | 1J [%]           | 3J [%] | 5J [%] |
| Nishikawa 2011 <a href="#">[277]</a> | Rx  | Retrospektiv | 69            | 2,68±0,49    | 100              | 81,4   | 75,6   |
|                                      | RFA |              | 162           | 1,99±0,62    | 95,4             | 79,6   | 63,1   |
| Hung 2011 <a href="#">[802]</a>      | Rx  | Retrospektiv | 229           | 2,88±1,06    | 97,3             | 88,2   | 79,3   |
|                                      | RFA |              | 190           | 2.37±0.92    | 96,6             | 77,3   | 67,4   |
| Wang 2012 <a href="#">[793]</a>      | Rx  | Retrospektiv | 208           | early stage  | 96,1             | 87,8   | 77,2   |
|                                      | RFA |              | 254           |              | 91,6             | 73,5   | 57,4   |
| Feng 2012 <a href="#">[268]</a>      | Rx  | RCT          | 84            | 2.6±0.8      | 96               | 87,6   | 74,8   |
|                                      | RFA |              | 84            | 2.4±0.6      | 93,1             | 83,1   | 67,2   |
| Hasegawa 2013 <a href="#">[795]</a>  | Rx  | Retrospektiv | 5364          | 1-3          |                  | 85,3   |        |
|                                      | RFA |              | 5548          | < 3          |                  | 81,0   |        |
| Fang 2014 <a href="#">[796]</a>      | Rx  | RCT          | 60            | 1-3          |                  | 77,5   |        |
|                                      | RFA |              | 60            | ≤ 3cm        |                  | 82,5   |        |
| Miura 2015 <a href="#">[797]</a>     | Rx  | Retrospektiv | 871           | Single       |                  | 66     | 54     |
|                                      | RFA |              | 871           | < 3          |                  | 52     | 37     |
| Zhang 2017 <a href="#">[798]</a>     | Rx  | Retrospektiv | 73            | small        | 95,2             | 71,4   | 38,1   |
|                                      | MWA |              |               |              | 96,7             | 53,3   | 43,3   |

Tabelle 18: HCC ≤ 5 cm: Vergleich Resektion vs. Thermoablation

| Autor                |     | Design       | Patienten [n] | Tumor D [cm]  | Overall Survival |        |        |
|----------------------|-----|--------------|---------------|---------------|------------------|--------|--------|
|                      |     |              |               |               | 1J [%]           | 3J [%] | 5J [%] |
| Ogihara 2005 [803]   | Rx  | Retrospektiv | 47            | 7,4±5,2       | 75               | 65     | 31     |
|                      | RFA |              | 40            | 4,6±2,9       | 78               | 58     | 39     |
| Lu 2006 [804]        | Rx  | RCT          | 54            | Mailand       | 91,3             | 86,4   | n.a.   |
|                      | RFA |              | 51            |               | 93,5             | 87,1   | n.a.   |
| Lupo 2007 [805]      | Rx  | Retrospektiv | 42            | 4 (3-5)       | 91               | 57     | 43     |
|                      | RFA |              | 60            | 3,65 (3-5)    | 96               | 53     | 32     |
| Abu-Hilal 2008 [806] | Rx  | Retrospektiv | 34            | 3,8 (1,3-5,0) | 91               | n.a.   | 56     |
|                      | RFA |              | 34            | 3 (2-5)       | 83               | n.a.   | 57     |

Konsultatic

Tabelle 19: TACE plus Thermoablation bis ca. 5 cm und &gt; 5cm bis &lt;7cm

| Autor                              |               | De-<br>sign                | Patienten<br>[n] | Tumor D [cm]           | Overall Survival |           |           |
|------------------------------------|---------------|----------------------------|------------------|------------------------|------------------|-----------|-----------|
|                                    |               |                            |                  |                        | 1J<br>[%]        | 3J<br>[%] | 5J<br>[%] |
| Tashiro 2011 <a href="#">[807]</a> | Rx            | Ret-<br>ro-<br>spek<br>tiv | 199              | 2,1±0,63               | 95,6             | 90,9      | 76        |
|                                    | RFA<br>+TACE  |                            | 87 (69<br>TACE)  | 1,8±0,52               | 97,6             | 81,4      | 71        |
| Kim 2013 <a href="#">[808]</a>     | Rx            | Pros<br>pek<br>tiv         | 47               | 3,66±0,76              | 95,7             | 84,3      |           |
|                                    | TACE +<br>RFA |                            | 37               | 3,46±0,75              | 97,3             | 78,4      |           |
| Tang 2016 <a href="#">[809]</a>    | RFA           | Ret-<br>ro-<br>spek<br>tiv | 49               | 5,54±1,41              |                  | 20,9      |           |
|                                    | TACE          |                            | 43               | 5,78±1,35              |                  | 22,5      |           |
|                                    | TACE +<br>RFA |                            | 40               | 5,35±1,10              |                  | 42,5      |           |
| Liu 2016 <a href="#">[292]</a>     | Rx            | RCT                        | 100              | 3 (0,6-5)              | 97,0             | 83,7      | 61,9      |
|                                    | RFA +<br>TACE |                            | 100              | 2,8 (0,6-5)            | 96,0             | 67,2      | 45,7      |
| Bholee 2017 <a href="#">[810]</a>  | Rx            | Ret-<br>ro-<br>spek<br>tiv | 782              | 3±1,1                  | 94,6             | 75,1      | 55,3      |
|                                    | RFA &<br>TACE |                            | 74               | 2,9±1,1                | 91,2             | 64,4      | 47,7      |
| Pan 2017 <a href="#">[811]</a>     | Rx            | Ret-<br>ro-<br>spek<br>tiv | 214              | Up-to-7 Krite-<br>rien | 96,1             | 86,4      | 46,2      |
|                                    | TACE +<br>RFA |                            | 206              |                        | 96,1             | 76,7      | 41,3      |
| Zhang 2018 <a href="#">[812]</a>   | TACE          | Ret-<br>ro-<br>spek<br>tiv | 100              | ≤ 5 Herde<br>≤7 cm     | 77,5             | 42,1      | 21        |
|                                    | TACE+M<br>WA  |                            | 50               |                        | 93,1             | 79        | 67,7      |
|                                    | TACE          |                            | 103              |                        | 92,7             | 55,7      | 33,3      |

| Autor                                 |              | De-<br>sign                        | Patienten<br>[n] | Tumor D [cm]        | Overall Survival |           |           |
|---------------------------------------|--------------|------------------------------------|------------------|---------------------|------------------|-----------|-----------|
|                                       |              |                                    |                  |                     | 1J<br>[%]        | 3J<br>[%] | 5J<br>[%] |
| MWAEndo 2018<br><a href="#">[293]</a> | TACE+RF<br>A | Pro-<br>pen-<br>sity<br>Scor-<br>e |                  | ≤ 7 Herde<br>≤ 5 cm | 97,4             | 70,4      | 60,4      |

Konsultationssfassung

**Tabelle 20: Prospektiv randomisierte Vergleichsstudien bei Patienten mit HCC mit Nachweis eines Überlebensvorteils durch TACE versus supportive Therapie (BSC)**

|  | Llovet et al. 2002 [301] | Lo et al. 2002 [297] |
|--|--------------------------|----------------------|
| Patienten rekrutiert                             | 903 (1996-2000)          | 387 (1996-1997)      |
| Patienten eingeschlossen                         | 112 (12%)                | 80 (21%)             |
| Patienten ausgeschlossen                         | 791 (88%)                | 307 (79%)            |
| Ausschlussgründe                                 |                          |                      |
| kurative Behandlung                              | 34%                      | 28%                  |
| lokales Tumorstadium                             | 22%                      | 2%                   |
| Stadium Leberzirrhose                            | 5%                       | 10%                  |
| Gefäßinfiltration und extrahepatische Metastasen | 11%                      | 20%                  |
| andere   | 16%                      | 19%                  |
| Behandlungsarten                                 | 40 (Dx,L,GF)1)           | 40 (Cis,L,GF)2)      |
| TACE   | 37 (GF)                  | -                    |
| TAE  | 35                       | 40                   |
| Supportive Therapie                              |                          |                      |
| Patienten- und Tumorcharakteristika              |                          |                      |
| Alter (a)  | 61-66                    | 53-69                |
| Tumordiameter                                    | 4,0-5,8 cm               | 4,0-14,0 cm          |
| medianer Tumordiameter                           | 4,9 cm                   | 7,0 cm               |
| Anteil multinoduläres HCC                        | 65%                      | 58%                  |
| Okuda-Stadium I/II                               | 68%/32%                  | 48%/52%              |
| Child-Pugh-Stadium A/B                           | 78%/22%                  | n.a.                 |
| Lokale Ansprechrate (CR+PR nach WHO)             |                          |                      |
| TACE   | 35%                      | 39%                  |
| TAE  | 43%                      | -                    |

|                              | Llovet et al. 2002 [301] | Lo et al. 2002 [297] |
|------------------------------|--------------------------|----------------------|
| Supportive Therapie          | 0%                       | 6%                   |
| Überlebensraten 1a/2a/3a (%) |                          |                      |
| TACE                         | 82*/63*/29*              | 57*/31*/26*          |
| TAE                          | 75/50/29                 | -                    |
| Supportive Therapie          | 63*/27*/17*              | 32*/11*3*            |
| Signifikanz (*)              | p = 0,009                | p = 0,009            |
| Überlebenszeit               | mittlere                 | mediane              |
| TACE                         | 28,7 Mo.                 | 14 Mo.**             |
| TAE                          | 25,3 Mo.                 | -                    |
| Supportive Therapie          | 17,9 Mo.                 | 6 Mo.**              |

Bedeutung der Patientenselektion. TAE=Embolisation ohne i.a. Chemotherapie Dx=Doxorubicin, Lip=Lipiodol, GF=Gelfoam

1) 25-75mg Doxorubicin/m<sup>2</sup>; 10 ml Lipiodol, Gelfoam

2) 1-30 mg Cisplatin, 1-30 ml Lipiodol (1 mg Cisplatin in 1 ml NaCl+ 1:1 Lipiodol), Gelfoam; \*Signifikanz wie angegeben, \*\* aus der Kaplan-Meier-Kurve abgeleitet

Tabelle 21: Vergleichstudien konventioneller TACE und supportiver Therapie

| Autor                        | Methode    | Pat. | OR (%) | 1a-ÜR (%)    | 2a-ÜR (%)    |
|------------------------------|------------|------|--------|--------------|--------------|
| Lin 1988 [813]               | TAE        | 21   | 62     | 42           | 25           |
|                              | TAE+5FU iv | 21   | 48     | 20           | 20           |
|                              | 5FU iv     | 21   | 10     | 13           | 13           |
| Pelletier 1990 [814]         | cTACE*     | 21   | 33     | 24           | n.r.         |
|                              | BSC        | 21   | 0      | 33           | n.r.         |
| GETCH 1995 [815]             | cTACE      | 50   | 16     | 62           | 38           |
|                              | BSC        | 46   | 5      | 43           | 26           |
| BSCBruix 1998 [816]          | TAE**      | 40   | 55     | 70           | 49           |
|                              | BSC        | 40   | 0      | 72           | 50           |
| BSCPelletier 1998 [817]      | cTACE      | 37   | 24     | 51           | 24           |
|                              | Tamoxifen  | 36   | 6      | 55           | 26           |
| Lo 2002 [297]                | TACE       | 40   | 27     | 57 p=0,002   | 31 p=0,002   |
|                              | BSC        | 39   | 3      | 32           | 11           |
| BSCLlovet 2002 [301]         | TAE        | 37   | 43     | 75           | 50           |
|                              | cTACE      | 40   | 35     | 82 p=0,009   | 63 p=0,009   |
|                              | BSC        | 35   | 0      | 63           | 27           |
| cTACEBSCStefanini 1995 [818] | cTACE      | 69   | n.r.   | 73           | 44           |
|                              | TAC        | 31   | n.r.   | 42           | 0            |
|                              | BSC        | 64   | n.r.   | 16           | 8            |
| Bronowicki 1994 [819]        | cTACE      | 127  | n.r.   | 64 p<0,00001 | 38 p<0,00001 |
|                              | BSC        | 127  | n.r.   | 18           | 6            |

(1-7 RCT`s, 8 und 9 matched pair Analysen). cTACE=konventionelle TACE, TAE=transarterielle Embolisation, TAC=transarterielle Chemotherapie, BSC= best supportive care, OR=objektive response (CR+PR) nach WHO, 1a/2a-ÜR= 1-/2-Jahres-Überlebensraten. \* =Verwendung von Gelfoam-Puder, \*\*=Verwendung von Gelfoam und Coils

**Tabelle 22: Ergebnisse konventioneller TACE bei HCC mit Infiltration portaler Venen definierter Ebenen.**

| Autor                                 | Lokalisation                 | Pat. | mGÜ (Mo) | 30d-M |
|---------------------------------------|------------------------------|------|----------|-------|
| Kim 2009 <a href="#">[820]</a>        | lobäre und segmentale Venen  | 202  | 5-10*    | 0,5%  |
| Herber 2007 <a href="#">[821]</a>     | Vena portae                  | 22   | 16       | n.a.  |
| Chung 2011 <a href="#">[822]</a>      | Vena portae                  | 83   | 3-7*     | n.a.  |
| Georgiades 2005 <a href="#">[823]</a> | Vena portae und lobäre Venen | 32   | 10       | 0%    |
| Okazaki 1991 <a href="#">[824]</a>    | Vena portae                  | 59   | 3,8      | 5,6%  |
|                                       | lobäre Venen                 | 56   | 4,0      | 8,0%  |
|                                       | segmentale Venen             | 48   | 4,3      | 6,5%  |

mGÜ= mittleres Gesamtüberleben, 30d-M=30-Tages-Mortalität, n.a.=nicht angegeben

**Tabelle 23: Ergebnisse prospektiv randomisierter Vergleichsstudien konventioneller TACE und DE TACE bei HCC.**

| Autor                    | TACE    | Pat. | Child-Pugh<br>A/B/C (%) | Überlebensdaten | OR (%) | NW                            |
|--------------------------|---------|------|-------------------------|-----------------|--------|-------------------------------|
| Lammer<br>2010 [298]     | cTACE   | 93   | 82/18/0                 | n.a.            | 44*    | PES 26%                       |
|                          | DE-TACE | 108  | 83/17/0                 | n.a.            | 52*    | SAE 30%<br>PES 25%<br>SAE 24% |
| Sacco<br>2011 [825]      | cTACE   | 34   | 74/26/0                 | 2a ÜR 84%       | 100**  | PES 56%                       |
|                          | DE-TACE | 33   | 88/12/0                 | 2a ÜR 87%       | 100**  | PES 64%                       |
| Malenstein<br>2011 [826] | cTACE   | 14   | 100/0/0                 | n.a.            | 0**    | PES 100%                      |
|                          | DE-TACE | 16   | 88/12/0                 | n.a.            | 0**    | PES 75%                       |
| Golfieri<br>2014 [299]   | cTACE   | 88   | 88/12/0                 | mÜL 28 Mo       | 52**   | PES<br>(Schmerz)<br>72%       |
|                          | DE-TACE | 89   | 84/16/0                 | mÜL 29 Mo       | 55**   | PES<br>(Schmerz)<br>25%       |

mf=Anteil multifokaler Tumoren, TD=Tumordiameter, OR=objective response (=CR+PR);

Dx=Doxorubicin, Lip=Lipiodol, PVA=Polyvenylalkohol-Partikel, GF=Gelfoam, PES=Postembolisationssyndrom, SAE=serious adverse event, ÜR=Überlebensrate, mÜL= mediane Überlebenszeit, SAP=super absorbable particles, Ep=Epirubicin

\* OR nach EASL, \*\* OR nach mRECIST, \*\*\* Angabe MW der Summendiameter

**Tabelle 24: Ergebnisse retrospektiver Vergleichsstudien konventionelle TACE und DEB-TACE bei HCC.**

| Autor   | TACE             | Pat                | Methode                          | Child<br>A/B/C<br>(%) | OR<br>(%)               | NW  | Mediane<br>Überlebenszeit |
|---|------------------|--------------------|----------------------------------|-----------------------|-------------------------|---|---------------------------|
| Dhanasekaran<br>2010<br><a href="#">[827]</a> | cTACE<br>DE-TACE | 26<br>45           | Dx,Cis,MMC,Lip,PVA<br>300-700 um | 42/42/15<br>49/24/27  | n.a.<br>n.a.            | kein Unterschied                              | 114d<br>403d              |
| Puchol<br>2011<br><a href="#">[828]</a>       | cTACE<br>DE-TACE | 25<br>47           | Dx,Lip,PVA<br>100-500 um         | 88/12/0               | 44*<br>55*              | 36% Schmerz<br>8%Schmerz                      | 709d<br>672d              |
| Wiggermann<br>2011<br><a href="#">[829]</a>   | cTACE<br>DE-TACE | 22<br>22           | Cis,Lip,PVA<br>300-500 um        | 100/0/0<br>100/0/0    | 23*<br>23*              | PES<br>16%<br>mK2%<br>PES<br>22%<br>mK<br>13% | 414d<br>651dp=0,01        |
| Song<br>2012<br><a href="#">[830]</a>         | cTACE<br>DE-TACE | 69<br>60           | Dx,Cis,Lip,GF,PVA<br>100-500 um  | 90/10/0<br>93/7/0     | 49**<br>82**<br>p=0,001 | PES 21%<br>PES 22%                            | 25 Mo<br>32<br>Mop=0,05   |
| Vericat<br>2015<br><a href="#">[831]</a>      | cTACE<br>DE-TACE | 30<br>30           | Cis,Lip<br>100-500 um            | 63/37/0<br>47/53/0    | n.a.<br>n.a.            | PES 87%<br>Tox. 54%<br>PES 37%<br>Tox. 31%    | 30 Mo<br>31 Mo            |
| Kloekner<br>2015<br><a href="#">[832]</a>     | cTACE<br>DE-TACE | 17<br>4<br>76      | MMC,Lip<br>100-500 um            | 59/37/4<br>67/29/4    | n.a.<br>n.a.            | n.a.  | 409d<br>369d              |
| Facciorusso<br>2016<br><a href="#">[833]</a>  | cTACE<br>DE-TACE | 10<br>4<br>14<br>5 | Dx,Lip,GF-Puder<br>100-300       | 89/11/0<br>89/11/0    | 85**<br>75**<br>p=0,04  | Hep.<br>Tox.7%<br>Hep.<br>Tox.12%<br>p=0,02   | 39 Mo<br>32<br>Mop=0,01   |

| Autor                                 | TACE                     | Pat      | Methode               | Child<br>A/B/C<br>(%)   | OR<br>(%)    | NW   | Mediane<br>Überle-<br>benszeit |
|---------------------------------------|--------------------------|----------|-----------------------|-------------------------|--------------|--|--------------------------------|
| Baur<br>2016<br><a href="#">[834]</a> | cTAC<br>E<br>DE-<br>TACE | 18<br>14 | Dx,Lip,PVA<br>300-500 | 59/30/1<br>1<br>79/21/0 | n.a.<br>n.a. | PES 31%<br>(Schmerz)<br>PES 71%<br>(Schmerz) | 11 Mo<br>9 Mo                  |

\* OR nach EASL, \*\* OR nach mRECIST, Tox=Toxizität Grad 2-4, mK= major Komplikationen

Dx=Doxorubicin, Cis=Cisplatin, MMC=Mitomycin C, Lip=Lipiodol, PVA=Polyvenylalkohol-Partikel,  
GF=Gelfoam

**Tabelle 25: Metaanalysen zum Vergleich konventioneller TACE und DE TACE bei HCC.**

| Autor   | Studien (RCTs) | Pat. (n) | CR+PR | Overall Survival |
|---|----------------|----------|-------|------------------|
| Gao 2013 <a href="#">[835]</a>                | 7 (3)          | 693      | 1,4   | n.a.             |
| Huang 2014 <a href="#">[836]</a>              | 7 (2)          | 700      | 1,9   | 0,7 (3a)         |
| Zhou X 2014 <a href="#">[837]</a> *           | 9 (5)          | 830      | 1,4   | 0,7              |
| Zou JH 2016 <a href="#">[838]</a> *           | 9 (3)          | 866      | 1,2   | 0,6              |
| Facci-<br>orusso 2016 <a href="#">[839]</a> * | 12 (4)         | 1449     | 1,2   | 0,6 (3a)         |

Angabe der Odds Ratios für Gesamtüberleben zugunsten der DE TACE. Subanalysen der Daten von RCT`s zeigten keine Unterschiede (\*).

Tabelle 26: Literaturübersicht zur TARE

| Autor                 | Studien Design | Anzahl Pat. (n) | Patienten mit PVT n (%) | Median Time to Progression* |         | Median Overall Survival |           |
|-----------------------|----------------|-----------------|-------------------------|-----------------------------|---------|-------------------------|-----------|
|                       |                |                 |                         | Mo-nate                     | 95% CI  | Mo-nate                 | 95% CI    |
| Salem 2010 [317]      | Prospektiv     | 291             | Child Pugh A: 12        | 5,6                         | 2,3-7,6 | 10,4                    | 7,2-16,6  |
|                       |                |                 | Child Pugh B: 20        | 5,9                         | 4,2-7,9 | 5,6                     | 4,5 - 6,7 |
| Mazzaferro 2013 [316] | Prospektiv     | 52              | Child Pugh A: 54        | 6                           | 6-12    | 16                      | 11-21     |
|                       |                |                 | Child Pugh B: 13        | NC                          | NC      | 6                       | 5-12      |
| Hilgard 2010 [313]    | Prospektiv     | 108             | 31                      | 8,0                         | 5,9-NC  | 10,0                    | 6,0-NC    |
| Kulik 2008 [315]      | Prospektiv     | 108             | No PVT                  |                             |         | 10,0                    | 7,1-13,7  |
|                       |                |                 | 34                      |                             |         | 4,4                     | 2,9- 7,4  |

\*In patients for whom radiological response data was available; + no extrahepatic metastases patients; CI=confidence interval; CP=Child-Pugh; n=number; NC=not calculable or infinity; PVT= portal vein thrombosis

## 6.1.2 Kapitel 4.4. Operative und Interventionelle Therapie der biliären Karzinome

Tabelle 27: Übersicht über Literatur zur präoperativen biliären Drainage (PBD)

| Autor                                 | Design                        | Methode  | Ergebnis  |
|---------------------------------------|-------------------------------|--|---|
| Coelen 2018 <a href="#">[677]</a>     | Randomisiert, multi-zentrisch | ERCP vs. PTCD für die voraussichtlich verbleibende Leberseite bei geplanter Hemihepatektomie | Höhere Mortalität in der PTBD Gruppe (41% von 27 Patienten) als in endoskopischer BD Gruppe (11% von 27 Patienten) mit einem relativen Risiko von 3,7 (p=0,03).   |
| Celotti 2017 <a href="#">[840]</a>    | Metaanalyse                   | PBD vs. keine PBD  | Gleiche Mortalität, erhöhte Morbidität bei PBD  |
| Ba 2020 <a href="#">[678]</a>         | Retrospektiv                  | PTCD vs ERCP   | ERCP-Gruppe hatte im Vergleich zur PTBD-Gruppe eine höhere Inzidenz einer post-prozeduralen Cholangitis (37 [37,37 %] vs. 18 [22,22 %], p = 0,028) und Pankreatitis (17 [17,17 %] vs. 2 [2,47%], P = 0.001); diese Gruppe benötigte häufiger eine salvaged biliary drainage (18 [18,18 %] vs. 5 [6,17%], P = 0.029), und erzeugten höhere Kosten (P < 0.05) |
| Ramanathan 2018 <a href="#">[841]</a> | Retrospektiv                  | ERCP   | Mehr postoperative Komplikationen bei PBD   |
| Cai 2017 <a href="#">[842]</a>        | Retrospektiv, single-center   |  | PBD empfohlen, falls Bilirubin > 12.4 mg/dL   |
| Farges 2013 <a href="#">[843]</a>     | Retrospektiv, multi-center    | ERCP   | Erniedrigte postoperative Mortalität im Falle einer PBD, falls  |

| Autor                             | Design                      | Methode  | Ergebnis   |
|-----------------------------------|-----------------------------|--|--|
|                                   |                             |  | Hemihepatektomie rechts erfolgt ist  |
| Xiong 2013 <a href="#">[844]</a>  | Retrospektiv, single-center |  |  |
| Wang 2019 <a href="#">[845]</a> , | Retrospektiv                | „seeding metastasis“:<br>ERCP vs. PTCD           | ERCP besser als PTCD in Bezug auf Metastasenauflast bei (10,5% vs. 22,0%, OR=0,35, 95% CI: 0,23; 0,53)   |
| Wronka 2019 <a href="#">[674]</a> | Retrospektiv, single-center | PBD vs. keine PBD                                | Erhöhte postop. Mortalität bei Bili > 6,2; erhöhte Morbidität bei Bili > 2,5 mg/dl   |
| Kishi 2016 <a href="#">[846]</a>  | Retrospektiv                |  |  |
| Nakai 2018 <a href="#">[680]</a>  | Retrospektiv                | Nasobiliäre Sonde vs. Plastikstent transpapillär | Vergleichbar   |
| Komaya 2017 <a href="#">[681]</a> | Retrospektiv                | PTCD vs. endoskopische Drainage                  | Das OS ist bei der PTBD signifikant niedriger als in der endoskopischen Drainage-Gruppe (37,0% vs 44,3% at 5 years, p = 0,019).<br>Die PTBD stellte einen Risikofaktor für Stichkanalmetastasen (p = 0,005). |
| Kim 2015 <a href="#">[682]</a>    | Retrospektiv                | PTCD vs. endoskopische Drainage                  | Höhere Morbidität nach PTCD; In 2 von 62 Fällen Tumorzellverschleppung (seeding metastasis) nach PTCD.   |

PTBD = perkutane transhepatische biliäre Drainage, PBD = (präoperative) biliäre Drainage

Tabelle 28: Übersicht über Literatur zur biliären Drainage (BD) bei Cholangiokarzinom.

| Autor               | Design       | Methode  | Ergebnis   |
|---------------------|--------------|--|--|
| Abraham 2002 [686]  | Retrospektiv |  | „Quality of Life“ bei Hyperbilirubinämie schlechter und durch erfolgreiche Drainage zu verbessern  |
| Paik 2009 [687]     | Retrospektiv | PTCD vs. ERCP  | Überleben nach erfolgreicher Drainage besser als keine Drainage                                    |
| Smith 1994 [691]    | RCT          | Distaler maligner Gallenwegsverschluss: Chirurgie / bilio-dig. Anastomose vs. Endoskopische Drainage | Endoskopie mit weniger (frühen) Komplikationen   |
| Speer 1987 [692]    | RCT          | Palliative Drainage, PTCD vs. ERCP   | PLASTIKUNI-lateral<br>Ikterus behoben 81%<br>61% $p=0,017$<br>30-d Mortalität 15%<br>33% $p=0,016$ |
| De Palma 2001 [702] | RCT          | Uni- vs. bi-lateral  | Unilateral kann genügen!<br>Hinweis auf Cholangitis durch Intervention                             |
| Saluja 2008 [688]   | RCT          | PTCD vs. ERCP bei hilar einwachsendem Gallenblasenkarzinom   | PTCD erfolgreicher, PTCD mit weniger Cholangitis   |
| Sangchan 2012 [847] |              | SEMS vs. PLASTIK   | SEMS bessere primäre Drainage<br>Aber: Plastik: 66% 7Fr  |
| Cheng 2002 [705]    | Retrospektiv | SEMS vs. Plastik vs. PTCD  | SEMS, Bihilar, 69% ohne erneute Intervention   |

| Autor                             | Design               | Methode   | Ergebnis   |
|-----------------------------------|----------------------|---|--|
| Lee 2019 <a href="#">[694]</a>    | RANDOMISIERTE STUDIE | Malignant hilar stricture: side-by-side vs. stent in stent SEMS | Similar Efficacy                                 |
| Uberoi 2012 <a href="#">[690]</a> | Retrospektiv         | Registerstudie Großbritannien                                   | Krankenhausmortalität 19,8% bei maligner Stenose |
| Paik 2018 <a href="#">[696]</a>   | RCT                  | EUS vs. ERCP bei distalem biliären Verschluss                   | Ebenbürtig                                       |
| Bang 2018 <a href="#">[697]</a>   | RCT                  | EUS vs. ERCP bei distalem biliären Verschluss                   | Ebenbürtig                                       |

Konsultations

**Tabelle 29: Übersicht über Literatur zu intraduktalen, lokalablativen Verfahren (PBD).**

| Autor                       | Design         | Methode  | Ergebnis  |
|-----------------------------|----------------|--|---|
| Ortner 2003 [712]           | Randomisiert   | PDT+ Stent vs Stent                                | Überlebensvorteil PDT   |
| Zoepf 2001 [711]            | Kohortenstudie | PDT mit 5-ALA                                      | nichteffektiv   |
| Zoepf 2005 [713]            | Randomisiert   | PDT+ Stent vs. Stent                               | Überlebensvorteil PDT   |
| Pereira 2018 [714]          | Randomisiert   | PDT+ Stent vs. Stent                               | Schlechteres Outcome bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen und metastasierten perihilären Tumoren                         |
| Kahaleh 2008 [719]          | Retrospektiv   | PDT+ Stent vs. Stent                               | Überlebensvorteil PDT   |
| Gonzalez-Carmona 2019 [715] | Retrospektiv   | PDT + Ctx + Stent vs. Ctx + Stent                  | Überlebensvorteil PDT   |
| Strand2014 [717],           | Retrospektiv   | PDT vs. RFA  | Überleben nach ERCP-geführter RFA und PDT ergab keinen signifikanten Unterschied bei Patienten mit einem irresektablen CCA.   |
| Yang 2018 [303]             | Randomisiert   | RFA + stent vs. stent/ Bismuth 1+2 perihiläres CCA | Überlebensvorteil RFA   |
| Wentrup 2016 [716]          | Retrospektiv   | PDT+CTx vs. PDT alone                              | 1-Jahres-Überlebensrate war signifikant höher in der PDT-CT-Gruppe verglichen mit der PDT alone Gruppe (88% vs 58%, p=0,001). |
| Dolak 2017 [718]            | Retrospektiv   | PDT  | PDT mit Polyhematoporphyrin war durchführbar und sicher   |
| Tal 2014 [709]              | Retrospektiv   | Endoskopische RFA                                  | Endoskopische RFA ist einfach und sicher. Hyperbilirubinämie war eine   |

| Autor | Design | Methode | Ergebnis   |
|-------|--------|---------|--|
|       |        |         | Nebenwirkung bei 3 Patienten. Größere Studienpopulationen sind notwendig zur weiteren Untersuchung der Sicherheit und Effizienz. |

Konsultationssfassung

## 6.2 Übersicht der Änderungen zur Version 4

Tabelle 30: Änderungen gegenüber der Version 3.0

|      | Version 3.0   |      | Version 4.01   |
|------|---|------|--|
| 3.3  | <p><b>Konsensbasierte Empfehlung</b></p> <p>Patienten mit chronischer HCV-Infektion oder nichtalkoholischer Steatohepatitis haben bereits bei einer fortgeschrittenen Leberfibrose ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines HCC.</p> <p>Diesen Patienten sollte eine regelmäßige Früherkennung angeboten werden.</p> | 3.3. | <p><b>Konsensbasierte Empfehlung:</b></p> <p>Bei fortgeschrittener Fibrose sollte HCV-Patienten eine regelmäßige Früherkennung angeboten werden. NAFLD-Patienten mit fortgeschrittener Fibrose kann ein solches Screening ebenfalls angeboten werden.</p>  |
| 3.25 | <p><b>Evidenzbasierte Empfehlung</b></p> <p>Das HCC in der zirrhotischen Leber soll bildgebend anhand seiner typischen Kontrastmitteldynamik mit arterieller Hypervaskularisation und Auswaschen in der portalvenösen und venösen Phase im kontrastverstärkten MRT diagnostiziert werden.</p>                             | 3.25 | <p><b>Evidenzbasierte Empfehlung</b></p> <p>Bildgebend soll das HCC in der zirrhotischen Leber anhand seiner typischen Kontrastmitteldynamik mit arterieller Hypervaskularisation und Auswaschen in der portalvenösen und venösen Phase im kontrastverstärkten MRT <b>oder der Kontrastmittelsonographie (CEUS)</b> diagnostiziert werden.</p> <p><b>Zur lokalen Ausbreitungsdiagnostik soll eine dynamische MRT erfolgen.</b></p> |
| 3.45 | <p><b>Konsensbasierte Empfehlung</b></p> <p>Eine Hochpräzisionsradiotherapie (Stereotactic Body Radiotherapy; SBRT) kann als Bridging-Verfahren bis zur Lebertransplantation eingesetzt werden, wenn die weiteren Bridging-Verfahren nicht zum Einsatz kommen können.</p>   | 3.45 | <p><b>Evidenzbasierte Empfehlung</b></p> <p>Eine Hochpräzisionsradiotherapie (Stereotactic Body Radiotherapy; SBRT) <b>sollte</b> als Bridging-Verfahren bis zur Lebertransplantation <b>geprüft werden</b>, wenn die weiteren Bridging-Verfahren nicht zum Einsatz kommen können.</p>   |
| 3.56 | <p><b>Konsensbasierte Empfehlung</b></p> <p>Eine Hochpräzisionsradiotherapie (Stereotactic Body Radiotherapy; SBRT) kann als Bridging-Verfahren bis zur Lebertransplantation eingesetzt werden, wenn die weiteren Bridging-Verfahren nicht zum Einsatz kommen können.</p>   |      | <p>Empfehlung gestrichen, aktuell neue Daten, die in eine andere Richtung weisen, jedoch keine ausreichende Datenlage für eine Empfehlung</p>  |

|      | Version 3.0   |      | Version 4.01   |
|------|---|------|--|
| 3.69 | <p><b>Konsensbasierte Empfehlung:</b></p> <p>Eine Hochpräzisionsradiotherapie (Stereotactic Body Radiotherapy; SBRT) kann in Betracht gezogen werden, wenn andere lokale Therapieverfahren nicht möglich sind (z.B. hohe Wahrscheinlichkeit für ein Therapieversagen, eingeschränkte Leberfunktion, technische Hindernisse).</p>  | 3.66 | <p><b>Evidenzbasierte Empfehlung:</b></p> <p>Eine Hochpräzisionsradiotherapie (Stereotactic Body Radiotherapy; SBRT) <b>sollte geprüft werden</b>, wenn andere lokale Therapieverfahren nicht oder nur mit Einschränkungen möglich sind.</p>   |
| 3.74 | <p><b>Evidenzbasierte Empfehlung</b></p> <p>Für HCC-Patienten mit erhaltener Leberfunktion (im Child-Pugh-Stadium A), mit Fernmetastasen und/oder einer Tumorkalisation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann, liegen Phase-III-Studien mit Wirksamkeitsnachweis vor, für:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>i. die Kombinationstherapie mit den Antikörpern Atezolizumab gegen PD-L1 und Bevacizumab gegen VEGF;</li> <li>ii. Tyrosinkinase-Inhibitoren mit Sorafenib und Lenvatinib, und nach einer Vortherapie mit Sorafenib für Regorafenib und Cabozantinib;</li> <li>iii. den VEGF-R2 Antikörper Ramucirumab für Patienten nach Sorafenib und einem Alpha-Fetoprotein-Wert von <math>\geq 400</math> ng/ml.</li> </ul> | 3.71 | <p><b>Evidenzbasierte Empfehlung</b></p> <p>Für HCC-Patienten mit erhaltener Leberfunktion (im Child-Pugh-Stadium A), mit Fernmetastasen und/oder einer Tumorkalisation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann, liegen Zulassungen aus Phase-III-Studien mit Wirksamkeitsnachweis vor, für:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>i. die Kombinationstherapie mit den Antikörpern Atezolizumab gegen PD-L1 und Bevacizumab gegen VEGF;</li> <li>ii. <b>die Kombinationstherapie mit den Antikörpern Durvalumab gegen PD-L1 und Tremelimumab gegen CTLA-4;</b></li> <li>iii. Tyrosinkinase-Inhibitoren mit Sorafenib und Lenvatinib, und nach einer Vortherapie mit Sorafenib für Regorafenib und Cabozantinib;</li> </ul> <p>den VEGF-R2 Antikörper Ramucirumab für Patienten nach Sorafenib und einem Alpha-Fetoprotein-Wert von <math>\geq 400</math> ng/ml.</p> |
| 3.75 | <p><b>Evidenzbasierte Empfehlung</b></p> <p>Eine Erstlinientherapie mit der Kombination Atezolizumab und Bevacizumab (A+B) soll angeboten werden bei HCC-Patienten im Child-Pugh-Stadium A und BCLC B oder C, mit Fernmetastasen oder einer Tumorkalisation, die</p>  | 3.72 | <p><b>Evidenzbasierte Empfehlung</b></p> <p>Eine Erstlinientherapie mit der Kombination Atezolizumab und Bevacizumab (A+B) oder mit Durvalumab und Tremelimumab (D+T) soll angeboten werden bei HCC-Patienten im Child-Pugh-Stadium A und BCLC B oder C, mit Fernmetastasen oder einer Tumorkalisation,</p>  |

|      | Version 3.0   |      | Version 4.01  |
|------|---|------|---|
|      | <p>lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann.</p> <p>Patienten mit einer Kontraindikation für A+B soll eine Erstlinientherapie mit einem der beiden Tyrosinkinase-Inhibitoren Lenvatinib oder Sorafenib angeboten werden.</p>  |      | <p>die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann.</p> <p>Patienten mit Kontraindikationen für A+B und D+T soll eine Erstlinientherapie mit einem der beiden Tyrosinkinase-Inhibitoren Lenvatinib oder Sorafenib angeboten werden.</p>  |
| 3.77 | <p><b>Konsensbasierte Empfehlung</b></p> <p>Für einzelne HCC-Patienten im Child-Pugh-Stadium B (bis 8 Punkte), mit Fernmetastasen oder einer Tumorlokalisation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann und einem ECOG-Status von 0 - 1, kann eine Immuntherapie mit einem anti-PD-1-Antikörper angeboten werden.</p>  | 3.74 | <p><b>Evidenzbasierte Empfehlung</b></p> <p>Für einzelne HCC-Patienten im Child-Pugh-Stadium B (bis 8 Punkte), mit Fernmetastasen oder einer Tumorlokalisation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann und einem ECOG-Status von 0 - 1, kann eine Immuntherapie mit einem anti-PD-1-Antikörper angeboten werden.</p>  |
| 3.80 | <p><b>Konsensbasierte Empfehlung</b></p> <p>Die Überlegenheit von Atezolizumab und Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib führt zu einer Verschiebung der zuvor etablierten Therapielinien.</p>  |      | <p>Nicht mehr in der aktuellen Leitlinie, bei inzwischen vielen verschiedenen Therapieoptionen.</p>   |
| 3.81 | <p><b>Konsensbasierte Empfehlung</b></p> <p>Eine Systemtherapie mit einem zugelassenen Tyrosinkinaseinhibitor soll nach Progress oder bei Unverträglichkeit von Atezolizumab und Bevacizumab angeboten werden bei HCC-Patienten im Child-Pugh-Stadium A und BCLC B oder C, mit Fernmetastasen oder einer Tumorlokalisation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann.</p> | 3.77 | <p><b>Konsensbasierte Empfehlung</b></p> <p>Eine Systemtherapie mit einem zugelassenen Tyrosinkinaseinhibitor soll nach Progress oder bei Unverträglichkeit von Atezolizumab und Bevacizumab bzw. <b>Durvalumab und Tremelimumab</b> angeboten werden bei HCC-Patienten im Child-Pugh-Stadium A und BCLC B oder C, mit Fernmetastasen oder einer Tumorlokalisation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann.</p> |
| 3.85 | <p><b>Konsensbasierte Empfehlung</b></p> <p>Einzelnen Immuntherapienaiven HCC-Patienten mit erhaltener Leberfunktion (im Stadium Child-Pugh A), mit Fernmetastasen oder einer Tumorlokalisation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder</p>   | 3.81 | <p><b>Evidenzbasierte Empfehlung</b></p> <p>Einzelnen Immuntherapienaiven HCC-Patienten mit erhaltener Leberfunktion (im Stadium Child-Pugh A), mit Fernmetastasen oder einer Tumorlokalisation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann und für die keine</p>   |

|      | Version 3.0   |      | Version 4.01   |
|------|---|------|--|
|      | reseziert werden kann und für die keine zugelassene Therapie mehr zur Verfügung steht, kann eine Immuntherapie angeboten werden.  |      | zugelassene Therapie mehr zur Verfügung steht, kann eine Immuntherapie angeboten werden.   |
|      |   | 3.82 | <p><b>Evidenzbasiertes Statement</b></p> <p>Für das fibrolamelläre HCC (fIHCC) gibt es bisher keine Phase II oder III Studien aus denen Therapieempfehlungen abgeleitet werden können.</p> <p>Individuelle Therapieoptionen ergeben sich lediglich aus retrospektiven Fallserien und Einzelfallberichten.</p>  |
|      |   | 3.83 | <p><b>Evidenzbasiertes Statement</b></p> <p>Für die HCC / CCA Mischtumoren (combined or mixed HCC and CCA; cHCC-CCA) gibt es bisher keine Phase II oder III Studien, aus denen Therapieempfehlungen abgeleitet werden können.</p> <p>Individuelle Therapieoptionen ergeben sich lediglich aus retrospektiven Fallserien und Einzelfallberichten.</p> |
|      |   | 3.84 | <p><b>Konsensbasierte Empfehlung</b></p> <p>In einer palliativen Situation bei Patienten mit ECOG 0 – 1 sollte bei der Diagnose eines cHCC-CCA eine molekulare Charakterisierung des Tumors und Vorstellung in einem Interdisziplinären/Molekularen Tumorboard erfolgen.</p>   |
| 3.86 | <p><b>Evidenzbasierte Empfehlung</b></p> <p>Bei HCC-Patienten nach erfolgreicher Resektion oder lokaler Ablation mit radiologisch kompletter Remission soll außerhalb von Studien keine adjuvante Systemtherapie durchgeführt werden.</p> |      | Empfehlung gestrichen, aktuell neu Daten, die in eine andere Richtung weisen, jedoch keine ausreichende Datenlage für eine Empfehlung.   |
|      |   | 3.93 | <p><b>Konsensbasierte Empfehlung</b></p> <p>Wenn Tumoren ohne Fernmetastasen primär nicht als kurativ eingeschätzt wurden und ein Ansprechen unter einer</p>   |

|      | Version 3.0   |      | Version 4.01  |
|------|---|------|---|
|      |   |      | Tumorthherapie zeigen, sollte eine erneute Vorstellung im Tumorboard mit der Frage einer sekundären potentiell kurativen Therapie erfolgen.   |
|      |   | 4.16 | <b>Konsensbasierte Empfehlung</b><br>Bei unklaren Befunden in der Schnittbildgebung hinsichtlich der Tumorausbreitung präoperativ oder Rezidivverdacht kann ein FDG-PET/CT nach Empfehlung durch das interdisziplinäre Tumorboard durchgeführt werden.  |
| 4.42 | <b>Evidenzbasierte Empfehlung</b><br>Als Systemtherapie soll in der Erstlinie die Kombination Gemcitabin und Cisplatin angeboten werden.  | 4.40 | <b>Evidenzbasierte Empfehlung</b><br>Als Systemtherapie soll in der Erstlinie die Kombination <b>Durvalumab</b> , Gemcitabin und Cisplatin angeboten werden.  |
| 4.44 | <b>Konsensbasierte Empfehlung</b><br>Bei Patienten mit ECOG 0-2 soll spätestens nach Versagen der Erstlinientherapie ein Test auf das Vorliegen einer Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (FGFR2) Fusion oder eines FGFR2-Rearrangements durchgeführt werden. |      | Diese Empfehlung wurde nicht mehr aufgeführt, da die Information bereits in einer anderen Empfehlung enthalten ist.   |
|      |   | 4.44 | <b>Evidenzbasierte Empfehlung</b><br>Immuntherapie-naive Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem biliärem Karzinom, welches eine hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) aufweist und Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie, soll eine Therapie mit dem anti-PD-1 Antikörper Pembrolizumab angeboten werden. |
|      |   | 4.45 | <b>Evidenzbasierte Empfehlung</b><br>Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1 R132-Mutation, die zuvor mit mindestens einer Linie   |

|      | Version 3.0   |      | Version 4.01  |
|------|---|------|---|
|      |   |      | Systemtherapie behandelt worden sind, soll eine Therapie mit dem IDH1-Inhibitor Ivosidenib angeboten werden.  |
| 4.48 | <p><b>Konsensbasierte Empfehlung</b></p> <p>Nach Versagen mindestens einer vorherigen Therapielinie kann eine Irinotecan-haltige Therapie angeboten werden.</p> | 4.47 | <p><b>Evidenzbasierte Empfehlung</b></p> <p>Nach Versagen mindestens einer vorherigen Therapielinie kann eine Irinotecan-haltige Therapie angeboten werden.</p> |

## 7 Tabellenverzeichnis

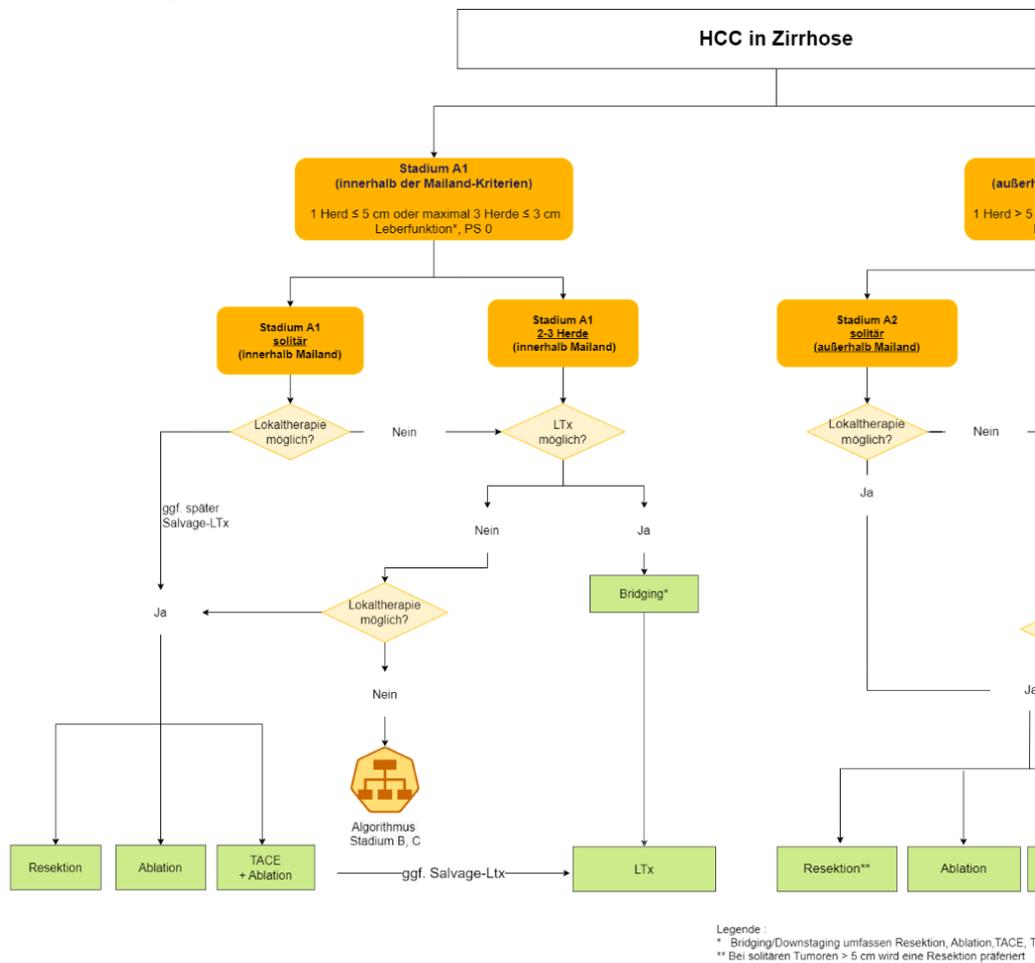
|   |     |
|---|-----|
| Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch) .....  | 10  |
| Tabelle 2: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder .....  | 14  |
| Tabelle 3: Beteiligte Expert*innen .....  | 15  |
| Tabelle 4: Abkürzungsverzeichnis.....   | 16  |
| Tabelle 5: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2011) .....   | 27  |
| Tabelle 6: Schema der Empfehlungsgraduierung .....  | 29  |
| Tabelle 7: Konsensstärke .....  | 29  |
| Tabelle 8: HCC-Risikobewertung bei HCV, HBV, NASH und NAFLD.....  | 37  |
| Tabelle 9: Übersicht der gängigsten Selektionskriterien zur Lebertransplantation .....  | 59  |
| Tabelle 10: Definitionen.....   | 60  |
| Tabelle 11: Typische Merkmale der CCA-Subtypen .....  | 126 |
| Tabelle 12: Molekulare Alterationen beim small duct iCCA .....  | 129 |
| Tabelle 13: Qualitätsindikatoren .....  | 163 |
| Tabelle 14: Literaturübersicht Bridging-Therapie .....  | 167 |
| Tabelle 15: Übersicht über die Literatur zum Downstaging .....  | 171 |
| Tabelle 16: Vergleichende Studien Resektion versus Ablation bei HCC < 3 cm .....  | 173 |
| Tabelle 17: Vergleichsstudien Thermoablation versus Resektion für bis zu drei HCC-Herde mit maximal 3cm.....  | 175 |
| Tabelle 18: HCC $\leq$ 5 cm: Vergleich Resektion vs. Thermoablation .....   | 176 |
| Tabelle 19: TACE plus Thermoablation bis ca. 5 cm und > 5cm bis <7cm .....  | 177 |
| Tabelle 20: Prospektiv randomisierte Vergleichsstudien bei Patienten mit HCC mit Nachweis eines Überlebensvorteils durch TACE versus supportive Therapie (BSC)..... | 179 |
| Tabelle 21: Vergleichsstudien konventioneller TACE und supportiver Therapie.....  | 181 |
| Tabelle 22: Ergebnisse konventioneller TACE bei HCC mit Infiltration portaler Venen definierter Ebenen. ....  | 182 |
| Tabelle 23: Ergebnisse prospektiv randomisierter Vergleichsstudien konventioneller TACE und DE TACE bei HCC. ....   | 183 |
| Tabelle 24: Ergebnisse retrospektiver Vergleichsstudien konventionelle TACE und DEB-TACE bei HCC.....   | 184 |
| Tabelle 25: Metaanalysen zum Vergleich konventioneller TACE und DE TACE bei HCC. ....   | 186 |

|  |     |
|--|-----|
| Tabelle 26: Literaturübersicht zur TARE .....  | 187 |
| Tabelle 27: Übersicht über Literatur zur präoperativen biliären Drainage (PBD) .....         | 188 |
| Tabelle 28: Übersicht über Literatur zur biliären Drainage (BD) bei Cholangiokarzinom.....   | 190 |
| Tabelle 29: Übersicht über Literatur zu intraduktalen, lokalablativen Verfahren (PBD). ..... | 192 |
| Tabelle 30: Änderungen gegenüber der Version 3.0 .....                                       | 194 |

# 8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diagnostikalgorithmus HCC ..... 53

Abbildung 2: Therapiealgorithmus HCC in Zirrhose



..... 90

Abbildung 3: Therapiealgorithmus des HCC in Zirrhose im Stadium A1 und A2 ..... 91

Abbildung 4: Sequenztherapie beim HCC innerhalb der zugelassenen Indikationen ..... 102

Abbildung 5: Diagnosealgorithmus eines Patienten mit einem Verdacht auf ein Cholangiokarzinom..... 136

Abbildung 6: Sequenztherapie beim Cholangiokarzinom ..... 162

## 9 Literaturverzeichnis

1. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*. 2011;53(3):1020-2. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21374666/>
2. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69:182-236. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827818302150>
3. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology*. 2006;43:1303-10. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/hep.21176>
4. Ioannou GN, Splan MF, Weiss NS, McDonald GB, Beretta L, Lee SP. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:938-45, 945.e1-4
5. Kanwal F, Kramer JR, Asch SM, Cao Y, Li L, El-Serag HB. Long-Term Risk of Hepatocellular Carcinoma in HCV Patients Treated With Direct Acting Antiviral Agents. *Hepatology*. 2020;71:44-55. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/hep.30823?download=true>
6. Kanwal F, Kramer JR, Mapakshi S, Natarajan Y, Chayanupatkul M, Richardson PA, et al. Risk of Hepatocellular Cancer in Patients With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2018;155:1828-1837.e2. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6279617/pdf/nihms-1504451.pdf>
7. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64:1388-402. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27062661/>
8. Frenette CT, Isaacson AJ, Bargellini I, Saab S, Singal AG. A Practical Guideline for Hepatocellular Carcinoma Screening in Patients at Risk. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2019;3:302-310. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6713857/pdf/main.pdf>
9. Cucchetti A, Cescon M, Erroi V, Pinna AD. Cost-effectiveness of liver cancer screening. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013;27:961-72
10. Brouwer WP, van der Meer AJP, Boonstra A, Plompen EPC, Pas SD, de Knegt RJ, et al. Prediction of long-term clinical outcome in a diverse chronic hepatitis B population: Role of the PAGE-B score. *J Viral Hepat*. 2017;24:1023-1031. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/jvh.12727?download=true>
11. Papatheodoridis G, Dalekos G, Sypsa V, Yurdaydin C, Buti M, Goulis J, et al. PAGE-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy. *J Hepatol*. 2016;64:800-6. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827815007953?via%3Dihub>
12. Papatheodoridis GV, Lampertico P, Manolakopoulos S, Lok A. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t)ide therapy: a systematic review. *J Hepatol*. 2010;53:348-56
13. Yuen MF, Tanaka Y, Fong DY, Fung J, Wong DK, Yuen JC, et al. Independent risk factors and predictive score for the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2009;50:80-8. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827808005655?via%3Dihub>

14. Yang HI, Yuen MF, Chan HL, Han KH, Chen PJ, Kim DY, et al. Risk estimation for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B (REACH-B): development and validation of a predictive score. *Lancet Oncol.* 2011;12:568-74. URL: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(11\)70077-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(11)70077-8/fulltext)
15. Wong VW, Chan SL, Mo F, Chan TC, Loong HH, Wong GL, et al. Clinical scoring system to predict hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B carriers. *J Clin Oncol.* 2010;28:1660-5
16. Yip TC, Wong GL, Wong VW, Tse YK, Liang LY, Hui VW, et al. Reassessing the accuracy of PAGE-B-related scores to predict hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2020;72:847-854. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168827819307172?via%3Dihub>
17. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;68:723-750. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/hep.29913?download=true>
18. Mittal S, El-Serag HB, Sada YH, Kanwal F, Duan Z, Temple S, et al. Hepatocellular Carcinoma in the Absence of Cirrhosis in United States Veterans is Associated With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:124-31.e1. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4690789/pdf/nihms709433.pdf>
19. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol.* 2015;63:237-64
20. Thomas J, Kendall B, Dalais C, Macdonald G, Thrift A. Hepatocellular and extrahepatic cancers in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2022;173:250-262. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35944373/>
21. Loosen S, Kostev K, Keitel V, Tacke F, Roderburg C, Luedde T. An elevated FIB-4 score predicts liver cancer development: A longitudinal analysis from 29,999 patients with NAFLD. *J Hepatol.* 2022;76(1):247-248. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34520785/>
22. Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2019;156:1264-1281.e4. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7505052/pdf/nihms-1567724.pdf>
23. Roeb E, Steffen HM, Bantel H, Baumann U, Canbay A, Demir M, et al. [S2k Guideline non-alcoholic fatty liver disease]. *Z Gastroenterol.* 2015;53:668-723. URL: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0035-1553193>
24. Roeb E, Geier A. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) - current treatment recommendations and future developments. *Z Gastroenterol.* 2019;57:508-517. URL: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/a-0784-8827>
25. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology.* 2007;45:846-54. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/hep.21496?download=true>
26. Tanwar S, Trembling PM, Hogan BJ, Parkes J, Harris S, Grant P, et al. Biomarkers of Hepatic Fibrosis in Chronic Hepatitis C: A Comparison of 10 Biomarkers Using 2 Different Assays for Hyaluronic Acid. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51:268-277. URL: <https://www.ingentaconnect.com/content/wk/jcga/2017/00000051/00000003/art00015?sessionId=4j79pxsus6e3.x-ic-live-03>

27. Kanwal F, Kramer J, Asch SM, Chayanupatkul M, Cao Y, El-Serag HB. Risk of Hepatocellular Cancer in HCV Patients Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology*. 2017;153:996-1005.e1. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28642197/>
28. Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, Goto E, Sato T, Ohki T, et al. Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. *Hepatology*. 2009;49:1954-61. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/hep.22870>
29. El-Serag HB, Kanwal F, Richardson P, Kramer J. Risk of hepatocellular carcinoma after sustained virological response in Veterans with hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2016;64:130-7. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/hep.28535?download=true>
30. Ioannou GN, Beste LA, Green PK, Singal AG, Tapper EB, Waljee AK, et al. Increased Risk for Hepatocellular Carcinoma Persists Up to 10 Years After HCV Eradication in Patients With Baseline Cirrhosis or High FIB-4 Scores. *Gastroenterology*. 2019;157:1264-1278.e4. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S001650851941130X?via%3Dihub>
31. Omata M, Cheng AL, Kokudo N, Kudo M, Lee JM, Jia J, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatol Int*. 2017;11:317-370. URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5491694/pdf/12072\\_2017\\_Article\\_9799.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5491694/pdf/12072_2017_Article_9799.pdf)
32. Younes R, Bugianesi E. Should we undertake surveillance for HCC in patients with NAFLD?. *J Hepatol*. 2018;68:326-334. URL: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(17\)32353-X/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(17)32353-X/fulltext)
33. Simeone JC, Bae JP, Hoogwerf BJ, Li Q, Haupt A, Ali AK, et al. Clinical course of nonalcoholic fatty liver disease: an assessment of severity, progression, and outcomes. *Clin Epidemiol*. 2017;9:679-688. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29276410/>
34. Fujiwara N, Friedman SL, Goossens N, Hoshida Y. Risk factors and prevention of hepatocellular carcinoma in the era of precision medicine. *J Hepatol*. 2018;68:526-549. URL: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(17\)32328-0/pdf](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(17)32328-0/pdf)
35. Gellert-Kristensen H, Richardson T, Davey Smith G, Nordestgaard B, Tybjaerg-Hansen A, Stender S. Combined Effect of PNPLA3, TM6SF2, and HSD17B13 Variants on Risk of Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma in the General Population. *Hepatology*. 2020;72(3):845-856. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32190914/>
36. Lithner F, Wetterberg L. Hepatocellular carcinoma in patients with acute intermittent porphyria. *Acta Med Scand*. 1984;215(3):271-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6328897/>
37. Baravelli C, Sandberg S, Aarsand A, Nilsen R, Tollånes M. Acute hepatic porphyria and cancer risk: a nationwide cohort study. *J Intern Med*. 2017;282(3):229-240. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28730628/>
38. Jang H, Yang H, Ko J, Moon J, Chang J, Seo J. Development of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Glycogen Storage Disease: a Single Center Retrospective Study. *J Korean Med Sci*. 2020;35(1):e5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31898434/>
39. Bianchi L. Glycogen storage disease I and hepatocellular tumours. *Eur J Pediatr*. 1993;152 Suppl 1:S63-70. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8391447/>
40. de Fost M, Vom Dahl S, Weverling G, Brill N, Brett S, Häussinger D, et al. Increased incidence of cancer in adult Gaucher disease in Western Europe. *Blood Cells Mol Dis*. 36(1):53-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16246599/>

41. Regenboog M, van Dussen L, Verheij J, Weinreb N, Santosa D, Vom Dahl S, et al. Hepatocellular carcinoma in Gaucher disease: an international case series. *J Inherit Metab Dis*. 2018;41(5):819-827. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29423829/>
42. Bartlett D, Lloyd C, McKiernan P, Newsome P. Early nitisinone treatment reduces the need for liver transplantation in children with tyrosinaemia type 1 and improves post-transplant renal function. *J Inherit Metab Dis*. 2014;37(5):745-52. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24515874/>
43. Raffetti E, Fattovich G, Donato F. Incidence of hepatocellular carcinoma in untreated subjects with chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Liver Int*. 2016;36:1239-51. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/liv.13142?download=true>
44. Papatheodoridis GV, Chan HL, Hansen BE, Janssen HL, Lampertico P. Risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: assessment and modification with current antiviral therapy. *J Hepatol*. 2015;62:956-67. URL: <https://air.unimi.it/retrieve/handle/2434/437611/717191/1-s2.0-S0168827815000045-main.pdf>
45. Björkström K, Widman L, Hagström H. Risk of hepatic and extrahepatic cancer in NAFLD: A population-based cohort study. *Liver Int*. 2022;42(4):820-828. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35152526/>
46. Poon D, Anderson BO, Chen LT, Tanaka K, Lau WY, Van Cutsem E, et al. Management of hepatocellular carcinoma in Asia: consensus statement from the Asian Oncology Summit 2009. *Lancet Oncol*. 2009;10:1111-8
47. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med*. 1997;336:1855-9. URL: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199706263362602?articleTools=true>
48. Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G, Siberry G, Chang MH, Thorne C, et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4:466-476. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2468125319300421?via%3Dihub>
49. Inoue M, Yoshimi I, Sobue T, Tsugane S. Influence of coffee drinking on subsequent risk of hepatocellular carcinoma: a prospective study in Japan. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:293-300. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15713964/>
50. Bravi F, Tavani A, Bosetti C, Boffetta P, La Vecchia C. Coffee and the risk of hepatocellular carcinoma and chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer Prev*. 2017;26:368-377
51. Aleksandrova K, Bamia C, Drogan D, Lagiou P, Trichopoulou A, Jenab M, et al. The association of coffee intake with liver cancer risk is mediated by biomarkers of inflammation and hepatocellular injury: data from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr*. 2015;102:1498-508. URL: <http://spiral.imperial.ac.uk/bitstream/10044/1/29882/11/Am%20%20Clin%20Nutr-2015-Aleksandrova-1498-508.pdf>
52. Setiawan VW, Wilkens LR, Lu SC, Hernandez BY, Le Marchand L, Henderson BE. Association of coffee intake with reduced incidence of liver cancer and death from chronic liver disease in the US multiethnic cohort. *Gastroenterology*. 2015;148:118-25; quiz e15. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25305507/>
53. Saab S, Mallam D, Cox GA, Tong MJ. Impact of coffee on liver diseases: a systematic review. *Liver Int*. 2014;34:495-504

54. Bhurwal A, Rattan P, Yoshitake S, Pioppo L, Reja D, Dellatore P, et al. Inverse Association of Coffee with Liver Cancer Development: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis.* 2020;29:421-428. URL: <https://www.jgld.ro/jgld/index.php/jgld/article/download/805/1593>
55. Kennedy OJ, Roderick P, Buchanan R, Fallowfield JA, Hayes PC, Parkes J. Coffee, including caffeinated and decaffeinated coffee, and the risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and dose-response meta-analysis. *BMJ Open.* 2017;7:e013739. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5730000/pdf/bmjopen-2016-013739.pdf>
56. Filippini T, Malavolti M, Borrelli F, Izzo AA, Fairweather-Tait SJ, Horneber M, et al. Green tea (*Camellia sinensis*) for the prevention of cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;3:Cd005004
57. Singh S, Fujii LL, Murad MH, Wang Z, Asrani SK, Ehman RL, et al. Liver stiffness is associated with risk of decompensation, liver cancer, and death in patients with chronic liver diseases: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:1573-84.e1-2; quiz e88-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3900882/pdf/nihms532555.pdf>
58. Tseng CH. Metformin and risk of hepatocellular carcinoma in patients with type 2 diabetes. *Liver Int.* 2018;38:2018-2027
59. Cunha V, Cotrim HP, Rocha R, Carvalho K, Lins-Kusterer L. Metformin in the prevention of hepatocellular carcinoma in diabetic patients: A systematic review. *Ann Hepatol.* 2020;19:232-237
60. Harris K, Smith L. Safety and efficacy of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic hepatitis C. *Ann Pharmacother.* 2013;47:1348-52. URL: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1060028013503108>
61. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *Jama.* 2014;312:2668-75. URL: <https://jamanetwork.com/journals/jama/articlepdf/2084896/jrv140019.pdf>
62. Zhang X, Harmsen W, Mettler T, Kim W, Roberts R, Therneau T, et al. Continuation of metformin use after a diagnosis of cirrhosis significantly improves survival of patients with diabetes. *Hepatology.* 2014;60(6):2008-16. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24798175/>
63. Vandenbulcke H, Moreno C, Colle I, Knebel JF, Francque S, Sersté T, et al. Alcohol intake increases the risk of HCC in hepatitis C virus-related compensated cirrhosis: A prospective study. *J Hepatol.* 2016;65:543-51
64. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, Tamimi TA, Feldstein AF, Zein NN. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2010;51:1972-8. URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=20209604](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20209604)
65. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol.* 2018;69:154-181
66. Wang ZY, Tao QF, Wang ZH, Lin KY, Huang G, Yang Y, et al. Antiviral therapy improves post-operative survival outcomes in patients with HBV-related hepatocellular carcinoma of less than 3 cm - A retrospective cohort study. *Am J Surg.* 2020;219:717-725. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S000296101831609X?via%3Dihub>
67. Jang JW, Yoo SH, Nam HC, Jang BH, Sung Sung PS, Lee W, et al. Association of Prophylactic Anti-Hepatitis B Virus Therapy With Improved Long-term Survival in Patients With Hepatocellular Carcinoma Undergoing Transarterial Therapy. *Clin Infect Dis.* 2020;71:546-555. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31504352/>

68. Yang Y, Wen F, Li J, Zhang P, Yan W, Hao P, et al. A high baseline HBV load and antiviral therapy affect the survival of patients with advanced HBV-related HCC treated with sorafenib. *Liver Int.* 2015;35:2147-54
69. Cabibbo G, Celsa C, Calvaruso V, Petta S, Cacciola I, Cannavò MR, et al. Direct-acting antivirals after successful treatment of early hepatocellular carcinoma improve survival in HCV-cirrhotic patients. *J Hepatol.* 2019;71:265-273. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168827819302211?via%3Dihub>
70. Dang H, Yeo YH, Yasuda S, Huang CF, Iio E, Landis C, et al. Cure With Interferon-Free Direct-Acting Antiviral Is Associated With Increased Survival in Patients With Hepatitis C Virus-Related Hepatocellular Carcinoma From Both East and West. *Hepatology.* 2020;71:1910-1922. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/hep.30988?download=true>
71. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2004;130:417-22. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00432-004-0552-0.pdf>
72. Trevisani F, Santi V, Gramenzi A, Di Nolfo MA, Del Poggio P, Benvegnù L, et al. Surveillance for early diagnosis of hepatocellular carcinoma: is it effective in intermediate/advanced cirrhosis?. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:2448-57; quiz 2458
73. Trevisani F, Santi V, Gramenzi A, Di Nolfo MA, Del Poggio P, Benvegnù L, et al. Surveillance for early diagnosis of hepatocellular carcinoma: is it effective in intermediate/advanced cirrhosis?. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:2448-57; quiz 2458
74. Fan R, Papatheodoridis G, Sun J, Innes H, Toyoda H, Xie Q, et al. aMAP risk score predicts hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis. *J Hepatol.* 2020;73(6):1368-1378. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32707225/>
75. Johnson P, Innes H, Hughes D, Kalyuzhnyy A, Kumada T, Toyoda H. Evaluation of the aMAP score for hepatocellular carcinoma surveillance: a realistic opportunity to risk stratify. *Br J Cancer.* 2022;127(7):1263-1269. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35798825/>
76. Pocha C, Dieperink E, McMaken KA, Knott A, Thuras P, Ho SB. Surveillance for hepatocellular cancer with ultrasonography vs computed tomography -- a randomised study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:303-12. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/apt.12370>
77. Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H, et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology.* 2011;54:1987-97. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/hep.24545>
78. Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, Parikh ND, Marrero JA, Yopp A, et al. Surveillance Imaging and Alpha Fetoprotein for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2018;154:1706-1718.e1. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5927818/pdf/nihms940431.pdf>
79. Song BG, Sinn DH, Chi S, Kim K, Kang W, Gwak GY, et al. Additional role of liver stiffness measurement in stratifying residual hepatocellular carcinoma risk predicted by serum biomarkers in chronic hepatitis B patients under antiviral therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018;30:1447-1452
80. Singal AG, Pillai A, Tiro J. Early detection, curative treatment, and survival rates for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *PLoS Med.* 2014;11:e1001624. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3972088/pdf/pmed.1001624.pdf>

81. Feng H, Li B, Li Z, Wei Q, Ren L. PIVKA-II serves as a potential biomarker that complements AFP for the diagnosis of hepatocellular carcinoma. BMC Cancer. 2021;21(1):401. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33849479/>
82. Ricco G, Cosma C, Bedogni G, Biasiolo A, Guarino M, Pontisso P, et al. Modeling the time-related fluctuations of AFP and PIVKA-II serum levels in patients with cirrhosis undergoing surveillance for hepatocellular carcinoma. Cancer Biomark. 2020;29(2):189-196. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32623383/>
83. Hemken P, Sokoll L, Yang X, Dai J, Elliott D, Gawel S, et al. Validation of a novel model for the early detection of hepatocellular carcinoma. Clin Proteomics. 2019;16:2. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30675135/>
84. Xu F, Zhang L, He W, Song D, Ji X, Shao J. The Diagnostic Value of Serum PIVKA-II Alone or in Combination with AFP in Chinese Hepatocellular Carcinoma Patients. Dis Markers. 2021;2021:8868370. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33628341/>
85. Poté N, Cauchy F, Albuquerque M, Voitot H, Belghiti J, Castera L, et al. Performance of PIVKA-II for early hepatocellular carcinoma diagnosis and prediction of microvascular invasion. J Hepatol. 2015;62(4):848-54. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25450201/>
86. Loglio A, Iavarone M, Facchetti F, Di Paolo D, Perbellini R, Lunghi G, et al. The combination of PIVKA-II and AFP improves the detection accuracy for HCC in HBV caucasian cirrhotics on long-term oral therapy. Liver Int. 2020;40(8):1987-1996. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32301212/>
87. Best J, Bechmann L, Sowa J, Sydor S, Dechêne A, Pflanz K, et al. GALAD Score Detects Early Hepatocellular Carcinoma in an International Cohort of Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18(3):728-735.e4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31712073/>
88. Yang J, Addissie B, Mara K, Harmsen W, Dai J, Zhang N, et al. GALAD Score for Hepatocellular Carcinoma Detection in Comparison with Liver Ultrasound and Proposal of GALADUS Score. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2019;28(3):531-538. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30464023/>
89. Schotten C, Ostertag B, Sowa J, Manka P, Bechmann L, Hilgard G, et al. GALAD Score Detects Early-Stage Hepatocellular Carcinoma in a European Cohort of Chronic Hepatitis B and C Patients. Pharmaceuticals (Basel). 2021;14(8). URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34451832/>
90. Huang C, Fang M, Xiao X, Wang H, Gao Z, Ji J, et al. Validation of the GALAD model for early diagnosis and monitoring of hepatocellular carcinoma in Chinese multicenter study. Liver Int. 2022;42(1):210-223. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34679250/>
91. Tayob N, Kanwal F, Alsarraj A, Hernaez R, El-Serag H. The Performance of AFP, AFP-3, DCP as Biomarkers for Detection of Hepatocellular Carcinoma (HCC): A Phase 3 Biomarker Study in the United States. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023;21(2):415-423.e4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35124267/>
92. Singal A, Tayob N, Mehta A, Marrero J, El-Serag H, Jin Q, et al. GALAD demonstrates high sensitivity for HCC surveillance in a cohort of patients with cirrhosis. Hepatology. 2022;75(3):541-549. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34618932/>
93. Chan H, Vogel A, Berg T, De Toni E, Kudo M, Trojan J, et al. Performance evaluation of the Elecsys PIVKA-II and Elecsys AFP assays for hepatocellular carcinoma diagnosis. JGH Open. 2022;6(5):292-300. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35601131/>
94. Chalasani N, Porter K, Bhattacharya A, Book A, Neis B, Xiong K, et al. Validation of a Novel Multitarget Blood Test Shows High Sensitivity to Detect Early Stage Hepatocellular Carcinoma. Clin

- Gastroenterol Hepatol. 2022;20(1):173-182.e7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34391922/>
95. Loomba R, Lim JK, Patton H, El-Serag HB. AGA Clinical Practice Update on Screening and Surveillance for Hepatocellular Carcinoma in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Expert Review. *Gastroenterology*. 2020;158:1822-1830
96. Petrick JL, Thistle JE, Zeleniuch-Jacquotte A, Zhang X, Wactawski-Wende J, Van Dyke AL, et al. Body Mass Index, Diabetes and Intrahepatic Cholangiocarcinoma Risk: The Liver Cancer Pooling Project and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:1494-1505. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6521884/pdf/nihms-1027973.pdf>
97. Loomba R, Adams LA. Advances in non-invasive assessment of hepatic fibrosis. *Gut*. 2020;69:1343-1352. URL: <https://gut.bmj.com/content/69/7/1343.long>
98. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:643-54.e1-9; quiz e39-40. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4208976/pdf/nihms-604814.pdf>
99. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006;43:1317-25
100. Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, Hagström H, Nasr P, Schattenberg JM, et al. Association Between Fibrosis Stage and Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2020;158:1611-1625.e12
101. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. *Hepatology*. 2009;49:1017-44. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/hep.22742?download=true>
102. Silva MA, Hegab B, Hyde C, Guo B, Buckels JA, Mirza DF. Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2008;57:1592-6. URL: <https://gut.bmj.com/content/gutjnl/57/11/1592.full.pdf>
103. Müllhaupt B, Durand F, Roskams T, Dutkowski P, Heim M. Is tumor biopsy necessary?. *Liver Transpl*. 2011;17 Suppl 2:S14-25. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/lt.22374?download=true>
104. Fuks D, Cauchy F, Fusco G, Paradis V, Durand F, Belghiti J. Preoperative tumour biopsy does not affect the oncologic course of patients with transplantable HCC. *J Hepatol*. 2014;61:589-93
105. Paradis V FM. Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board WHO-Classification of Tumours (5th ed.) Digestive System Tumours. International Agency for Research on Cancer. Lyon 2019;215-264
106. Terminology of nodular hepatocellular lesions. *Hepatology*. 1995;22:983-93. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0270913995903240?via%3Dihub>
107. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology*. 2009;49:658-64. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/hep.22709?download=true>
108. Burt AD, Alves V, Bedossa P, Clouston A, Guido M, Hübscher S, et al. Data set for the reporting of intrahepatic cholangiocarcinoma, perihilar cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Histopathology*. 2018;73:369-385. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/his.13520?download=true>

109. Edmondson HA, Steiner PE. Primary carcinoma of the liver A study of 100 cases among 48,900 necropsies. *Cancer*. 1954;7:462-503. URL: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1097-0142%28195405%297%3A3%3C462%3A%3AAID-CNCR2820070308%3E3.0.CO%3B2-E>
110. Nzeako UC, Goodman ZD, Ishak KG. Comparison of tumor pathology with duration of survival of North American patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 1995;76:579-88. URL: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/1097-0142%2819950815%2976%3A4%3C579%3A%3AAID-CNCR2820760407%3E3.0.CO%3B2-D?download=true>
111. Di Tommaso L, Franchi G, Park YN, Fiamengo B, Destro A, Morengi E, et al. Diagnostic value of HSP70, glypican 3, and glutamine synthetase in hepatocellular nodules in cirrhosis. *Hepatology*. 2007;45:725-34. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/hep.21531?download=true>
112. Di Tommaso L, Destro A, Seok JY, Balladore E, Terracciano L, Sangiovanni A, et al. The application of markers (HSP70 GPC3 and GS) in liver biopsies is useful for detection of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2009;50:746-54
113. Lee YJ, Lee JM, Lee JS, Lee HY, Park BH, Kim YH, et al. Hepatocellular carcinoma: diagnostic performance of multidetector CT and MR imaging-a systematic review and meta-analysis. *Radio-logy*. 2015;275:97-109
114. Chen N, Motosugi U, Morisaka H, Ichikawa S, Sano K, Ichikawa T, et al. Added Value of a Gadoteric Acid-enhanced Hepatocyte-phase Image to the LI-RADS System for Diagnosing Hepatocellular Carcinoma. *Magn Reson Med Sci*. 2016;15:49-59. URL: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/mrms/15/1/15\\_2014-0149/\\_pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/mrms/15/1/15_2014-0149/_pdf)
115. Granito A, Galassi M, Piscaglia F, Romanini L, Lucidi V, Renzulli M, et al. Impact of gadoteric acid (Gd-EOB-DTPA)-enhanced magnetic resonance on the non-invasive diagnosis of small hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37:355-63. URL: <https://www.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/apt.12166>
116. Haradome H, Grazioli L, Tinti R, Morone M, Motosugi U, Sano K, et al. Additional value of gadoteric acid-DTPA-enhanced hepatobiliary phase MR imaging in the diagnosis of early-stage hepatocellular carcinoma: comparison with dynamic triple-phase multidetector CT imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2011;34:69-78. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/jmri.22588>
117. Inoue T, Kudo M, Komuta M, Hayaishi S, Ueda T, Takita M, et al. Assessment of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI for HCC and dysplastic nodules and comparison of detection sensitivity versus MDCT. *J Gastroenterol*. 2012;47:1036-47. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00535-012-0571-6.pdf>
118. Maiwald B, Lobsien D, Kahn T, Stumpp P. Is 3-Tesla Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI with diffusion-weighted imaging superior to 64-slice contrast-enhanced CT for the diagnosis of hepatocellular carcinoma?. *PLoS One*. 2014;9:e111935. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4223069/pdf/pone.0111935.pdf>
119. Park VY, Choi JY, Chung YE, Kim H, Park MS, Lim JS, et al. Dynamic enhancement pattern of HCC smaller than 3 cm in diameter on gadoteric acid-enhanced MRI: comparison with multiphasic MDCT. *Liver Int*. 2014;34:1593-602. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/liv.12550>
120. or =2 cm in diameter) from arterial enhancing pseudolesions: special emphasis on hepatobiliary phase imaging. *Invest Radiol*. 2010;45:96-103. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/20057319>

121. Tsurusaki M, Sofue K, Isoda H, Okada M, Kitajima K, Murakami T. Comparison of gadoteric acid-enhanced magnetic resonance imaging and contrast-enhanced computed tomography with histopathological examinations for the identification of hepatocellular carcinoma: a multicenter phase III study. *J Gastroenterol.* 2016;51:71-9. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00535-015-1097-5.pdf>
122. Schellhaas B, Bernatik T, Bohle W, Borowitzka F, Chang J, Dietrich C, et al. Contrast-Enhanced Ultrasound Algorithms (CEUS-LIRADS/ESCU-LAP) for the Noninvasive Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma - A Prospective Multicenter DEGUM Study. *Ultraschall Med.* 2021;42(2):e20. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32717752/>
123. Strobel D, Jung E, Ziesch M, Praktiknjo M, Link A, Dietrich C, et al. Real-life assessment of standardized contrast-enhanced ultrasound (CEUS) and CEUS algorithms (CEUS LI-RADS®/ESCU-LAP) in hepatic nodules in cirrhotic patients-a prospective multicenter study. *Eur Radiol.* 2021;31(10):7614-7625. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33855588/>
124. Schellhaas B, Bernatik T, Dirks K, Jesper D, Mauch M, Potthoff A, et al. Contrast-Enhanced Ultrasound Patterns for the Non-invasive Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Multicenter Study in Histologically Proven Liver Lesions in a Real-Life Setting Demonstrating the Benefit of Extended Late Phase Observation. *Ultrasound Med Biol.* 2021;47(11):3170-3180. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34417066/>
125. Burrell M, Llovet JM, Ayuso C, Iglesias C, Sala M, Miquel R, et al. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation. *Hepatology.* 2003;38:1034-42. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/hep.1840380430>
126. Di Martino M, De Filippis G, De Santis A, Geiger D, Del Monte M, Lombardo CV, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prospective comparison of US, CT and MR imaging. *Eur Radiol.* 2013;23:887-96. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00330-012-2691-z.pdf>
127. Castilla-Lievre MA, Franco D, Gervais P, Kuhnast B, Agostini H, Marthey L, et al. Diagnostic value of combining (1)(1)C-choline and (1)(8)F-FDG PET/CT in hepatocellular carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43:852-859. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26577938>
128. Chotipanich C, Kunawudhi A, Promteangtrong C, Tungsuppawattanakit P, Sricharunrat T, Wongsa P. Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma Using C11 Choline PET/CT: Comparison with F18 FDG, ContrastEnhanced MRI and MDCT. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17:3569-73. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27510010>
129. Hong G, Suh KS, Suh SW, Yoo T, Kim H, Park MS, et al. Alpha-fetoprotein and (18)F-FDG positron emission tomography predict tumor recurrence better than Milan criteria in living donor liver transplantation. *J Hepatol.* 2016;64:852-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26658686>
130. Lin CY, Liao CW, Chu LY, Yen KY, Jeng LB, Hsu CN, et al. Predictive Value of 18F-FDG PET/CT for Vascular Invasion in Patients With Hepatocellular Carcinoma Before Liver Transplantation. *Clin Nucl Med.* 2017;42:e183-e187. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28114226>
131. Khalili K, Kim TK, Jang HJ, Haider MA, Khan L, Guindi M, et al. Optimization of imaging diagnosis of 1-2 cm hepatocellular carcinoma: an analysis of diagnostic performance and resource utilization. *J Hepatol.* 2011;54:723-8. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827810008147?via%3Dihub>
132. Giorgio A, Montesarchio L, Gatti P, Amendola F, Matteucci P, Santoro B, et al. Contrast-Enhanced Ultrasound: a Simple and Effective Tool in Defining a Rapid Diagnostic Work-up for

- Small Nodules Detected in Cirrhotic Patients during Surveillance. *J Gastrointest Liver Dis.* 2016;25:205-11. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27308652>
133. Schellhaas B, Gortz RS, Pfeifer L, Kielisch C, Neurath MF, Strobel D. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound for the differential diagnosis of hepatocellular carcinoma: ESCULAP versus CEUS-LI-RADS. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017;29:1036-1044. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28562394>
134. Mitchell DG, Bruix J, Sherman M, Sirlin CB. LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System): summary, discussion, and consensus of the LI-RADS Management Working Group and future directions. *Hepatology.* 2015;61:1056-65. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25041904>
135. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis.* 1999;19:329-38. URL: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-2007-1007122>
136. Chan AC, Fan ST, Poon RT, Cheung TT, Chok KS, Chan SC, et al. Evaluation of the seventh edition of the American Joint Committee on Cancer tumour-node-metastasis (TNM) staging system for patients undergoing curative resection of hepatocellular carcinoma: implications for the development of a refined staging system. *HPB (Oxford).* 2013;15:439-48. URL: [https://www.hpbonline.org/article/S1365-182X\(15\)31417-9/pdf](https://www.hpbonline.org/article/S1365-182X(15)31417-9/pdf)
137. Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, Rached AA, Beaugrand M, Chastang C. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. *J Hepatol.* 1999;31:133-41. URL: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(99\)80173-1/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(99)80173-1/fulltext)
138. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade. *J Clin Oncol.* 2015;33:550-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4322258/pdf/zlj550.pdf>
139. Kitai S, Kudo M, Minami Y, Haji S, Osaki Y, Oka H, et al. Validation of a new prognostic staging system for hepatocellular carcinoma: a comparison of the biomarker-combined Japan Integrated Staging Score, the conventional Japan Integrated Staging Score and the BALAD Score. *Oncology.* 2008;75 Suppl 1:83-90. URL: <https://www.karger.com/Article/Abstract/173428>
140. Leung TW, Tang AM, Zee B, Lau WY, Lai PB, Leung KL, et al. Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system: a study based on 926 patients. *Cancer.* 2002;94:1760-9. URL: <https://online-library.wiley.com/doi/pdf/10.1002/cncr.10384>
141. Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, Askari F, Conjeevaram HS, Su GL, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology.* 2005;41:707-16. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15795889/>
142. Pinato DJ, Sharma R, Allara E, Yen C, Arizumi T, Kubota K, et al. The ALBI grade provides objective hepatic reserve estimation across each BCLC stage of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2017;66:338-346. URL: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(16\)30535-9/pdf](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(16)30535-9/pdf)
143. Vitale A, Saracino E, Boccagni P, Brolese A, D'Amico F, Gringeri E, et al. Validation of the BCLC prognostic system in surgical hepatocellular cancer patients. *Transplant Proc.* 2009;41:1260-3. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041134509004850?via%3Dihub>

144. Yau T, Tang VY, Yao TJ, Fan ST, Lo CM, Poon RT. Development of Hong Kong Liver Cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2014;146:1691-700.e3. URL: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(14\)00243-1/pdf](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(14)00243-1/pdf)
145. Sohn JH, Duran R, Zhao Y, Fleckenstein F, Chapiro J, Sahu S, et al. Validation of the Hong Kong Liver Cancer Staging System in Determining Prognosis of the North American Patients Following Intra-arterial Therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:746-755.e4. URL: [https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(16\)31049-7/pdf](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(16)31049-7/pdf)
146. Yang A, Ju W, Yuan X, Han M, Wang X, Guo Z, et al. Comparison between liver resection and liver transplantation on outcomes in patients with solitary hepatocellular carcinoma meeting UNOS criteria: a population-based study of the SEER database. *Oncotarget*. 2017;8:97428-97438. URL: <https://www.oncotarget.com/article/22134/pdf/>
147. Krenzien F, Schmelzle M, Struecker B, Raschzok N, Benzing C, Jara M, et al. Liver Transplantation and Liver Resection for Cirrhotic Patients with Hepatocellular Carcinoma: Comparison of Long-Term Survivals. *J Gastrointest Surg*. 2018;22:840-848. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11605-018-3690-4.pdf>
148. Cherqui D, Laurent A, Mocellin N, Tayar C, Luciani A, Van Nhieu JT, et al. Liver resection for transplantable hepatocellular carcinoma: long-term survival and role of secondary liver transplantation. *Ann Surg*. 2009;250:738-46
149. Eguchi S, Kanematsu T, Aarii S, Omata M, Kudo M, Sakamoto M, et al. Recurrence-free survival more than 10 years after liver resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*. 2011;98:552-7. URL: <https://bjssjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/bjs.7393?download=true>
150. Sapisochin G, Goldaracena N, Laurence JM, Dib M, Barbas A, Ghanekar A, et al. The extended Toronto criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: A prospective validation study. *Hepatology*. 2016;64:2077-2088. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.28643>
151. Mazzaferro V, Battiston C, Sposito C. Pro (With Caution): Extended oncologic indications in liver transplantation. *Liver Transpl*. 2018;24:98-103. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/lt.24963>
152. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996;334:693-9. URL: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199603143341104?articleTools=true>
153. Agopian VG, Harlander-Locke MP, Ruiz RM, Klintmalm GB, Senguttuvan S, Florman SS, et al. Impact of Pretransplant Bridging Locoregional Therapy for Patients With Hepatocellular Carcinoma Within Milan Criteria Undergoing Liver Transplantation: Analysis of 3601 Patients From the US Multicenter HCC Transplant Consortium. *Ann Surg*. 2017;266:525-535
154. Bundesärztekammer. Richtlinien zur Organtransplantation gem § 16 TPG. *Deutsches Ärzteblatt* | DOI: 10.3238/arztebl.2019.rili\_baek\_OrgaWIOvLeberTx2019092. 2019
155. von Felden J, Villanueva A. Role of Molecular Biomarkers in Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Liver Transpl*. 2020;26:823-831
156. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology*. 2001;33:1394-403

157. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol.* 2009;10:35-43. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204508702845?via%3Dihub>
158. Sinha J, Mehta N, Dodge JL, Poltavskiy E, Roberts J, Yao F. Are There Upper Limits in Tumor Burden for Down-Staging of Hepatocellular Carcinoma to Liver Transplant? Analysis of the All-Comers Protocol. *Hepatology.* 2019;70:1185-1196. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.30570>
159. Lai Q, Vitale A, Halazun K, Iesari S, Viveiros A, Bhangui P, et al. Identification of an Upper Limit of Tumor Burden for Downstaging in Candidates with Hepatocellular Cancer Waiting for Liver Transplantation: A West-East Collaborative Effort. *Cancers (Basel).* 2020;12: URL: [https://res.mdpi.com/d\\_attachment/cancers/cancers-12-00452/article\\_deploy/cancers-12-00452-v2.pdf](https://res.mdpi.com/d_attachment/cancers/cancers-12-00452/article_deploy/cancers-12-00452-v2.pdf)
160. Mehta N, Guy J, Frenette CT, Dodge JL, Osorio RW, Minteer WB, et al. Excellent Outcomes of Liver Transplantation Following Down-Staging of Hepatocellular Carcinoma to Within Milan Criteria: A Multicenter Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16:955-964. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6053266/pdf/nihms922574.pdf>
161. Otto G, Herber S, Heise M, Lohse AW, Mönch C, Bittinger F, et al. Response to transarterial chemoembolization as a biological selection criterion for liver transplantation in hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2006;12:1260-7. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/lt.20837?download=true>
162. Di Sandro S, Sposito C, Lauterio A, Najjar M, Droz Dit Busset M, Buscemi V, et al. Proposal of Prognostic Survival Models before and after Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma in Potentially Transplantable Patients. *J Am Coll Surg.* 2018;226:1147-1159. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1072751518302199?via%3Dihub>
163. Ferrer-Fàbrega J, Forner A, Llicioni A, Miquel R, Molina V, Navasa M, et al. Prospective validation of ab initio liver transplantation in hepatocellular carcinoma upon detection of risk factors for recurrence after resection. *Hepatology.* 2016;63:839-49. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/hep.28339?download=true>
164. Scatton O, Goumard C, Cauchy F, Fartoux L, Perdigao F, Conti F, et al. Early and resectable HCC: Definition and validation of a subgroup of patients who could avoid liver transplantation. *J Surg Oncol.* 2015;111:1007-15. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/jso.23916?download=true>
165. de Haas RJ, Lim C, Bhangui P, Salloum C, Compagnon P, Feray C, et al. Curative salvage liver transplantation in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma: An intention-to-treat analysis. *Hepatology.* 2018;67:204-215. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/hep.29468?download=true>
166. Bhangui P, Allard MA, Vibert E, Cherqui D, Pelletier G, Cunha AS, et al. Salvage Versus Primary Liver Transplantation for Early Hepatocellular Carcinoma: Do Both Strategies Yield Similar Outcomes?. *Ann Surg.* 2016;264:155-63. URL: <https://www.ingentaconnect.com/content/wk/sla/2016/00000264/00000001/art00029?jsessionid=5ees0b4oapp5t.x-ic-live-02>
167. Pichlmayr R. Is there a place for liver grafting for malignancy?. *Transplant Proc.* 1988;20:478-82
168. Roayaie S, Schwartz JD, Sung MW, Emre SH, Miller CM, Gondolesi GE, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplant: patterns and prognosis. *Liver Transpl.* 2004;10:534-40. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/lt.20128?download=true>

169. Shetty K, Timmins K, Brensinger C, Furth EE, Rattan S, Sun W, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma validation of present selection criteria in predicting outcome. *Liver Transpl.* 2004;10:911-8. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/lt.20140?download=true>
170. Lee HW, Song GW, Lee SG, Kim JM, Joh JW, Han DH, et al. Patient Selection by Tumor Markers in Liver Transplantation for Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Liver Transpl.* 2018;24:1243-1251. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/lt.25056>
171. Berry K, Ioannou GN. Serum alpha-fetoprotein level independently predicts posttransplant survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2013;19:634-45. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/lt.23652>
172. Vibert E, Azoulay D, Hoti E, Iacopinelli S, Samuel D, Salloum C, et al. Progression of alphafetoprotein before liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a critical factor. *Am J Transplant.* 2010;10:129-37. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1600-6143.2009.02750.x>
173. Yao FY, Mehta N, Flemming J, Dodge J, Hameed B, Fix O, et al. Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: long-term outcome compared to tumors within Milan criteria. *Hepatology.* 2015;61:1968-77. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4809192/pdf/nihms667031.pdf>
174. Hameed B, Mehta N, Sapisochin G, Roberts JP, Yao FY. Alpha-fetoprotein level > 1000 ng/mL as an exclusion criterion for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma meeting the Milan criteria. *Liver Transpl.* 2014;20:945-51. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/lt.23904?download=true>
175. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2018;67:358-380. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/hep.29086>
176. 500 ng/mL in Patients with Hepatocellular Carcinoma Leads to Improved Posttransplant Outcomes. *Hepatology.* 2019;69:1193-1205. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/hep.30413?download=true>
177. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol.* 2016;64:433-485
178. Martin P, DiMartini A, Feng S, Brown R, Fallon M. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology.* 2014;59:1144-65. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/hep.26972?download=true>
179. Adani GL, Baccarani U, Lorenzin D, Rossetto A, Nicolini D, Vecchi A, et al. Elderly versus young liver transplant recipients: patient and graft survival. *Transplant Proc.* 2009;41:1293-4
180. Cross TJ, Antoniadis CG, Muiesan P, Al-Chalabi T, Aluvihare V, Agarwal K, et al. Liver transplantation in patients over 60 and 65 years: an evaluation of long-term outcomes and survival. *Liver Transpl.* 2007;13:1382-8. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/lt.21181?download=true>
181. Grąt M, Kornasiewicz O, Grąt K, Antczak A, Ligocka J, Hołówko W, et al. Short and long-term outcomes after primary liver transplantation in elderly patients. *Pol Przegl Chir.* 2013;85:581-8
182. Aduen JF, Sujay B, Dickson RC, Heckman MG, Hewitt WR, Stapelfeldt WH, et al. Outcomes after liver transplant in patients aged 70 years or older compared with those younger than 60 years. *Mayo Clin Proc.* 2009;84:973-8. URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2770908/pdf/mayoclinproc\\_84\\_11\\_004.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2770908/pdf/mayoclinproc_84_11_004.pdf)

183. Lipshutz GS, Hiatt J, Ghobrial RM, Farmer DG, Martinez MM, Yersiz H, et al. Outcome of liver transplantation in septuagenarians: a single-center experience. *Arch Surg.* 2007;142:775-81; discussion 781-4. URL: [https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/articlepdf/400501/spc70006\\_775\\_784.pdf](https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/articlepdf/400501/spc70006_775_784.pdf)
184. Oezcelik A, Dayangac M, Guler N, Yaprak O, Erdogan Y, Akyildiz M, et al. Living Donor Liver Transplantation in Patients 70 Years or Older. *Transplantation.* 2015;99:1436-40
185. Taner CB, Ung RL, Rosser BG, Aranda-Michel J. Age is not a contraindication for orthotopic liver transplantation: a single institution experience with recipients older than 75 years. *Hepatol Int.* 2012;6:403-7. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s12072-011-9286-7.pdf>
186. Huang X, Lu S. Impact of preoperative locoregional therapy on recurrence and patient survival following liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol.* 2017;52:143-149. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00365521.2016.1236396>
187. Kulik L, Heimbach JK, Zaiem F, Almasri J, Prokop LJ, Wang Z, et al. Therapies for patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2018;67:381-400. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.29485>
188. Sneiders D, Houwen T, Pengel LHM, Polak WG, Dor F, Hartog H. Systematic Review and Meta-Analysis of Posttransplant Hepatic Artery and Biliary Complications in Patients Treated With Transarterial Chemoembolization Before Liver Transplantation. *Transplantation.* 2018;102:88-96
189. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol.* 2012;13:e11-22. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3417764/pdf/nihms392425.pdf>
190. Beal EW, Dittmar KM, Hanje AJ, Michaels AJ, Conteh L, Davidson G, et al. Pretransplant Locoregional Therapy for Hepatocellular Carcinoma: Evaluation of Explant Pathology and Overall Survival. *Front Oncol.* 2016;6:143
191. Cascales-Campos P, Martinez-Insfran LA, Ramirez P, Ferreras D, Gonzalez-Sanchez MR, Sanchez-Bueno F, et al. Liver Transplantation in Patients With Hepatocellular Carcinoma Outside the Milan Criteria After Downstaging: Is It Worth It?. *Transplant Proc.* 2018;50:591-594. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0041134517309284>
192. Finkenstedt A, Vikoler A, Portenkirchner M, Mülleder K, Maglione M, Margreiter C, et al. Excellent post-transplant survival in patients with intermediate stage hepatocellular carcinoma responding to neoadjuvant therapy. *Liver Int.* 2016;36:688-95. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/liv.12966>
193. Györi GP, Felsenreich DM, Silberhumer GR, Soliman T, Berlakovich GA. Multimodality locoregional treatment strategies for bridging HCC patients before liver transplantation. *Eur Surg.* 2017;49:236-243. URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5653748/pdf/10353\\_2017\\_Article\\_487.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5653748/pdf/10353_2017_Article_487.pdf)
194. Jianyong L, Jinjing Z, Lunan Y, Jingqiang Z, Wentao W, Yong Z, et al. Preoperative adjuvant transarterial chemoembolization cannot improve the long term outcome of radical therapies for hepatocellular carcinoma. *Sci Rep.* 2017;7:41624. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5290748/pdf/srep41624.pdf>
195. Nicolini D, Agostini A, Montalti R, Mocchegiani F, Mincarelli C, Mandolesi A, et al. Radiological response and inflammation scores predict tumour recurrence in patients treated with

- transarterial chemoembolization before liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2017;23:3690-3701. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5449426/pdf/WJG-23-3690.pdf>
196. Gabr A, Abouchaleh N, Ali R, Vouche M, Atassi R, Memon K, et al. Comparative study of post-transplant outcomes in hepatocellular carcinoma patients treated with chemoembolization or radioembolization. *Eur J Radiol.* 2017;93:100-106. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0720048X17302012>
  197. Lai Q, Vitale A, Iesari S, Finkenstedt A, Mennini G, Onali S, et al. The Intention-to-Treat Effect of Bridging Treatments in the Setting of Milan Criteria-In Patients Waiting for Liver Transplantation. *Liver Transpl.* 2019;25:1023-1033. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/lt.25492?download=true>
  198. Oligane HC, Xing M, Kim HS. Effect of Bridging Local-Regional Therapy on Recurrence of Hepatocellular Carcinoma and Survival after Orthotopic Liver Transplantation. *Radiology.* 2017;282:869-879
  199. Millonig G, Graziadei IW, Freund MC, Jaschke W, Stadlmann S, Ladurner R, et al. Response to preoperative chemoembolization correlates with outcome after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2007;13:272-9. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/lt.21033?download=true>
  200. Cucchetti A, Cescon M, Bigonzi E, Piscaglia F, Golfieri R, Ercolani G, et al. Priority of candidates with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation can be reduced after successful bridge therapy. *Liver Transpl.* 2011;17:1344-54. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/lt.22397?download=true>
  201. Lai Q, Avolio AW, Graziadei I, Otto G, Rossi M, Tisone G, et al. Alpha-fetoprotein and modified response evaluation criteria in solid tumors progression after locoregional therapy as predictors of hepatocellular cancer recurrence and death after transplantation. *Liver Transpl.* 2013;19:1108-18. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/lt.23706?download=true>
  202. Kim DJ, Clark PJ, Heimbach J, Rosen C, Sanchez W, Watt K, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma: importance of mRECIST response to chemoembolization and tumor size. *Am J Transplant.* 2014;14:1383-90. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/ajt.12684?download=true>
  203. Riaz A, Miller FH, Kulik LM, Nikolaidis P, Yaghami V, Lewandowski RJ, et al. Imaging response in the primary index lesion and clinical outcomes following transarterial locoregional therapy for hepatocellular carcinoma. *Jama.* 2010;303:1062-9. URL: [https://jamanetwork.com/journals/jama/articlepdf/185545/joc05021\\_1062\\_1069.pdf](https://jamanetwork.com/journals/jama/articlepdf/185545/joc05021_1062_1069.pdf)
  204. Wong T, Lee V, Law A, Pang H, Lam K, Lau V, et al. Prospective Study of Stereotactic Body Radiation Therapy for Hepatocellular Carcinoma on Waitlist for Liver Transplant. *Hepatology.* 2021;74(5):2580-2594. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34091914/>
  205. Sapisochin G, Barry A, Doherty M, Fischer S, Goldaracena N, Rosales R, et al. Stereotactic body radiotherapy vs TACE or RFA as a bridge to transplant in patients with hepatocellular carcinoma: An intention-to-treat analysis. *J Hepatol.* 2017;67(1):92-99. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28257902/>
  206. Degroote H, Callebaut E, Iesari S, Dekervel J, Schreiber J, Pirenne J, et al. Extended criteria for liver transplantation in hepatocellular carcinoma: A retrospective, multicentric validation study in Belgium. *Surg Oncol.* 2019; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31630912/>

207. Parikh ND, Waljee AK, Singal AG. Downstaging hepatocellular carcinoma: A systematic review and pooled analysis. *Liver Transpl.* 2015;21:1142-52. URL: <https://deepblue.lib.umich.edu/bitstream/handle/2027.42/113108/lt24169.pdf?sequence=1>
208. Chapman WC, Garcia-Aroz S, Vachharajani N, Fowler K, Saad N, Lin Y, et al. Liver Transplantation for Advanced Hepatocellular Carcinoma after Downstaging Without Up-Front Stage Restrictions. *J Am Coll Surg.* 2017;224:610-621. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1072751516317240>
209. Graziadei I, Zoller H, Fickert P, Schneeberger S, Finkenstedt A, Peck-Radosavljevic M, et al. Indications for liver transplantation in adults : Recommendations of the Austrian Society for Gastroenterology and Hepatology (ÖGGH) in cooperation with the Austrian Society for Transplantation, Transfusion and Genetics (ATX). *Wien Klin Wochenschr.* 2016;128:679-690. URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5052293/pdf/508\\_2016\\_Article\\_1046.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5052293/pdf/508_2016_Article_1046.pdf)
210. Mazzaferro V, Sposito C, Zhou J, Pinna AD, De Carlis L, Fan J, et al. Metroticket 20 Model for Analysis of Competing Risks of Death After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology.* 2018;154:128-139. URL: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(17\)36184-X/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(17)36184-X/fulltext)
211. Halazun KJ, Tabrizian P, Najjar M, Florman S, Schwartz M, Michelassi F, et al. Is it Time to Abandon the Milan Criteria?: Results of a Bicoastal US Collaboration to Redefine Hepatocellular Carcinoma Liver Transplantation Selection Policies. *Ann Surg.* 2018;268:690-699
212. Hong SK, Lee KW, Kim HS, Yoon KC, Yi NJ, Suh KS. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma in Seoul National University. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2016;5:453-460
213. Kornberg A, Schernhammer M, Friess H. (18)F-FDG-PET for Assessing Biological Viability and Prognosis in Liver Transplant Patients with Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Transl Hepatol.* 2017;5:224-234
214. Assalino M, Terraz S, Grat M, Lai Q, Vachharajani N, Gringeri E, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma after successful treatment of macrovascular invasion - a multi-center retrospective cohort study. *Transpl Int.* 2020;33:567-575
215. Parikh ND, Yopp A, Singal AG. Controversies in criteria for liver transplantation in hepatocellular carcinoma. *Curr Opin Gastroenterol.* 2016;32:182-8
216. Salem R, Gordon AC, Mouli S, Hickey R, Kallini J, Gabr A, et al. Y90 Radioembolization Significantly Prolongs Time to Progression Compared With Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology.* 2016;151:1155-1163.e2. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5124387/pdf/nihms813288.pdf>
217. Ettorre GM, Levi Sandri GB, Laurenzi A, Colasanti M, Meniconi RL, Lionetti R, et al. Yttrium-90 Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma Prior to Liver Transplantation. *World J Surg.* 2017;41:241-249. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00268-016-3682-z.pdf>
218. Schwacha-Eipper B, Minciuna I, Banz V, Dufour JF. Immunotherapy as a downstaging therapy for liver transplantation. *Hepatology.* 2020; URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hep.31234>
219. Golse N, Radenne S, Rode A, Ducerf C, Mabrut JY, Merle P. Liver Transplantation After Neoadjuvant Sorafenib Therapy: Preliminary Experience and Literature Review. *Exp Clin Transplant.* 2018;16:227-236
220. Hoffmann K, Ganten T, Gotthardt D, Radeleff B, Settmacher U, Kollmar O, et al. Impact of neoadjuvant Sorafenib treatment on liver transplantation in HCC patients - a prospective,

- randomized, double-blind, phase III trial. *BMC Cancer*. 2015;15:392. URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4449604/pdf/12885\\_2015\\_Article\\_1373.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4449604/pdf/12885_2015_Article_1373.pdf)
221. Berenguer M, Burra P, Ghobrial M, Hibi T, Metselaar H, Sapisochin G, et al. Posttransplant Management of Recipients Undergoing Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma Working Group Report From the ILTS Transplant Oncology Consensus Conference. *Transplantation*. 2020;104:1143-1149
222. Verna EC, Patel YA, Aggarwal A, Desai AP, Frenette C, Pillai AA, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Management after the transplant. *Am J Transplant*. 2020;20:333-347. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/ajt.15697?download=true>
223. Vivarelli M, Cucchetti A, Piscaglia F, La Barba G, Bolondi L, Cavallari A, et al. Analysis of risk factors for tumor recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: key role of immunosuppression. *Liver Transpl*. 2005;11:497-503. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/lt.20391?download=true>
224. Vivarelli M, Cucchetti A, La Barba G, Ravaioli M, Del Gaudio M, Lauro A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma under calcineurin inhibitors: reassessment of risk factors for tumor recurrence. *Ann Surg*. 2008;248:857-62
225. Rodríguez-Perálvarez M, Tsochatzis E, Naveas MC, Pieri G, García-Caparrós C, O'Beirne J, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors early after liver transplantation prevents recurrence of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2013;59:1193-9
226. Decaens T, Roudot-Thoraval F, Bresson-Hadni S, Meyer C, Gugenheim J, Durand F, et al. Role of immunosuppression and tumor differentiation in predicting recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a multicenter study of 412 patients. *World J Gastroenterol*. 2006;12:7319-25. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4087490/pdf/WJG-12-7319.pdf>
227. Tan PS, Muthiah MD, Koh T, Teoh YL, Chan A, Kow A, et al. Asian Liver Transplant Network Clinical Guidelines on Immunosuppression in Liver Transplantation. *Transplantation*. 2019;103:470-480
228. Duvoux C, Toso C. mTOR inhibitor therapy: Does it prevent HCC recurrence after liver transplantation?. *Transplant Rev (Orlando)*. 2015;29:168-74
229. Tarantino G, Magistri P, Ballarin R, Di Francia R, Berretta M, Di Benedetto F. Oncological Impact of M-Tor Inhibitor Immunosuppressive Therapy after Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: Review of the Literature. *Front Pharmacol*. 2016;7:387. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5073152/pdf/fphar-07-00387.pdf>
230. Teperman L, Moonka D, Sebastian A, Sher L, Marotta P, Marsh C, et al. Calcineurin inhibitor-free mycophenolate mofetil/sirolimus maintenance in liver transplantation: the randomized spare-the-nephron trial. *Liver Transpl*. 2013;19:675-89. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/lt.23658?download=true>
231. De Simone P, Metselaar HJ, Fischer L, Dumortier J, Boudjema K, Hardwigen J, et al. Conversion from a calcineurin inhibitor to everolimus therapy in maintenance liver transplant recipients: a prospective, randomized, multicenter trial. *Liver Transpl*. 2009;15:1262-9. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/lt.21827?download=true>
232. Fischer L, Saliba F, Kaiser GM, De Carlis L, Metselaar HJ, De Simone P, et al. Three-year Outcomes in De Novo Liver Transplant Patients Receiving Everolimus With Reduced Tacrolimus: Follow-Up Results From a Randomized, Multicenter Study. *Transplantation*. 2015;99:1455-62

233. Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zülke C, Lamby PE, Proneth A, Duvoux C, et al. Sirolimus Use in Liver Transplant Recipients With Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase 3 Trial. *Transplantation*. 2016;100:116-25
234. Trevisani F, Frigerio M, Santi V, Grignaschi A, Bernardi M. Hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver: a reappraisal. *Dig Liver Dis*. 2010;42:341-7
235. Paradis V, Zalinski S, Chelbi E, Guedj N, Degos F, Vilgrain V, et al. Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: a pathological analysis. *Hepatology*. 2009;49:851-9. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/hep.22734>
236. Piscaglia F, Svegliati-Baroni G, Barchetti A, Pecorelli A, Marinelli S, Tiribelli C, et al. Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: A multicenter prospective study. *Hepatology*. 2016;63:827-38. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/hep.28368>
237. Ertle J, Dechêne A, Sowa JP, Penndorf V, Herzer K, Kaiser G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis. *Int J Cancer*. 2011;128:2436-43. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/ijc.25797?download=true>
238. Zhou Y, Lei X, Wu L, Wu X, Xu D, Li B. Outcomes of hepatectomy for noncirrhotic hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Surg Oncol*. 2014;23:236-42
239. Faber W, Sharafi S, Stockmann M, Denecke T, Sinn B, Puhl G, et al. Long-term results of liver resection for hepatocellular carcinoma in noncirrhotic liver. *Surgery*. 2013;153:510-7
240. Cauchy F, Zalinski S, Dokmak S, Fuks D, Farges O, Castera L, et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma associated with the metabolic syndrome. *Br J Surg*. 2013;100:113-21. URL: <https://bjssjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/bjs.8963?download=true>
241. Dasari BV, Kamarajah SK, Hodson J, Pawlik TM, Vauthey JN, Ma YT, et al. Development and validation of a risk score to predict the overall survival following surgical resection of hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver. *HPB (Oxford)*. 2020;22:383-390. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1365182X19306215?via%3Dihub>
242. Ju M, Yopp AC. The Utility of Anatomical Liver Resection in Hepatocellular Carcinoma: Associated with Improved Outcomes or Lack of Supportive Evidence?. *Cancers (Basel)*. 2019;11: URL: [https://res.mdpi.com/d\\_attachment/cancers/cancers-11-01441/article\\_deploy/cancers-11-01441.pdf](https://res.mdpi.com/d_attachment/cancers/cancers-11-01441/article_deploy/cancers-11-01441.pdf)
243. Moris D, Tsilimigras DI, Kostakis ID, Ntanasis-Stathopoulos I, Shah KN, Felekouras E, et al. Anatomic versus non-anatomic resection for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44:927-938. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0748798318310242?via%3Dihub>
244. Arnaoutakis DJ, Mavros MN, Shen F, Alexandrescu S, Firoozmand A, Popescu I, et al. Recurrence patterns and prognostic factors in patients with hepatocellular carcinoma in noncirrhotic liver: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:147-154. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1245/s10434-013-3211-3.pdf>
245. Lang H, Sotiropoulos GC, Brokalaki EI, Schmitz KJ, Bertona C, Meyer G, et al. Survival and recurrence rates after resection for hepatocellular carcinoma in noncirrhotic livers. *J Am Coll Surg*. 2007;205:27-36
246. Bège T, Le Treut YP, Hardwigsen J, Ananian P, Richa H, Campan P, et al. Prognostic factors after resection for hepatocellular carcinoma in nonfibrotic or moderately fibrotic liver A 116-case

- European series. *J Gastrointest Surg.* 2007;11:619-25. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11605-006-0023-9.pdf>
247. Teegen EM, Mogl MT, Pratschke J, Rayes N. Adrenal Metastasis of Hepatocellular Carcinoma in Patients following Liver Resection or Liver Transplantation: Experience from a Tertiary Referral Center. *Int J Surg Oncol.* 2018;2018:4195076. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6087597/pdf/IJSO2018-4195076.pdf>
248. Wang YY, Zhao XH, Ma L, Ye JZ, Wu FX, Tang J, et al. Comparison of the ability of Child-Pugh score, MELD score, and ICG-R15 to assess preoperative hepatic functional reserve in patients with hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol.* 2018;118:440-445. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/jso.25184?download=true>
249. Rubin TM, Heyne K, Luchterhand A, Jan B, F WRV, Polychronidis G, et al. Kinetic validation of the LIMAx test during 10 000 intravenous (13)C-methacetin breath tests. *J Breath Res.* 2017;12:016005. URL: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1752-7163/aa820b>
250. Stockmann M, Lock JF, Riecke B, Heyne K, Martus P, Fricke M, et al. Prediction of postoperative outcome after hepatectomy with a new bedside test for maximal liver function capacity. *Ann Surg.* 2009;250:119-25
251. Huang Z, Huang J, Zhou T, Cao H, Tan B. Prognostic value of liver stiffness measurement for the liver-related surgical outcomes of patients under hepatic resection: A meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13:e0190512. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5764309/pdf/pone.0190512.pdf>
252. Simonetto DA, Liu M, Kamath PS. Portal Hypertension and Related Complications: Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc.* 2019;94:714-726. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025619618310085?via%3Dihub>
253. Roayaie S, Jibara G, Tabrizian P, Park JW, Yang J, Yan L, et al. The role of hepatic resection in the treatment of hepatocellular cancer. *Hepatology.* 2015;62:440-51. URL: <https://aasld-pubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/hep.27745>
254. Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, Takahashi M, Inoue Y, Sano K, et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2008;134:1908-16. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508508004277?via%3Dihub>
255. Torzilli G, Belghiti J, Kokudo N, Takayama T, Capussotti L, Nuzzo G, et al. A snapshot of the effective indications and results of surgery for hepatocellular carcinoma in tertiary referral centers: is it adherent to the EASL/AASLD recommendations?: an observational study of the HCC East-West study group. *Ann Surg.* 2013;257:929-37
256. Koh YX, Tan HL, Lye WK, Kam JH, Chiow AKH, Tan SS, et al. Systematic review of the outcomes of surgical resection for intermediate and advanced Barcelona Clinic Liver Cancer stage hepatocellular carcinoma: A critical appraisal of the evidence. *World J Hepatol.* 2018;10:433-447. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6033716/pdf/WJH-10-433.pdf>
257. Zaydfudim VM, Vachharajani N, Klintmalm GB, Jarnagin WR, Hemming AW, Doyle MB, et al. Liver Resection and Transplantation for Patients With Hepatocellular Carcinoma Beyond Milan Criteria. *Ann Surg.* 2016;264:650-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5279918/pdf/nihms-835604.pdf>
258. Tsilimigras DI, Bagante F, Moris D, Hyer JM, Sahara K, Paredes AZ, et al. Recurrence Patterns and Outcomes after Resection of Hepatocellular Carcinoma within and beyond the Barcelona Clinic Liver Cancer Criteria. *Ann Surg Oncol.* 2020;27:2321-2331. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1245/s10434-020-08452-3.pdf>

259. Pang TC, Lam VW. Surgical management of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol.* 2015;7:245-52. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4342606/pdf/WJH-7-245.pdf>
260. Feng X, Su Y, Zheng S, Xia F, Ma K, Yan J, et al. A double blinded prospective randomized trial comparing the effect of anatomic versus non-anatomic resection on hepatocellular carcinoma recurrence. *HPB (Oxford).* 2017;19:667-674
261. Wakabayashi G, Cherqui D, Geller DA, Buell JF, Kaneko H, Han HS, et al. Recommendations for laparoscopic liver resection: a report from the second international consensus conference held in Morioka. *Ann Surg.* 2015;261:619-29
262. Cherqui D, Soubrane O. Laparoscopic Liver Resection: An Ongoing Revolution. *Ann Surg.* 2017;265:864-865. URL: <https://www.ingentaconnect.com/content/wk/sla/2017/00000265/00000005/art00019>
263. Andreou A, Struecker B, Raschzok N, Krenzien F, Haber P, Wabitsch S, et al. Minimal-invasive versus open hepatectomy for hepatocellular carcinoma: Comparison of postoperative outcomes and long-term survivals using propensity score matching analysis. *Surg Oncol.* 2018;27:751-758. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0960740418302512?via%3Dihub>
264. Haber PK, Wabitsch S, Krenzien F, Benzing C, Andreou A, Schöning W, et al. Laparoscopic liver surgery in cirrhosis - Addressing lesions in posterosuperior segments. *Surg Oncol.* 2019;28:140-144. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0960740418304614?via%3Dihub>
265. Levi Sandri GB, Ettore GM, Aldrighetti L, Cillo U, Dalla Valle R, Guglielmi A, et al. Laparoscopic liver resection of hepatocellular carcinoma located in unfavorable segments: a propensity score-matched analysis from the I Go MILS (Italian Group of Minimally Invasive Liver Surgery) Registry. *Surg Endosc.* 2019;33:1451-1458. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00464-018-6426-3.pdf>
266. Felli E, Cillo U, Pinna AD, De Carlis L, Ercolani G, Santoro R, et al. Salvage liver transplantation after laparoscopic resection for hepatocellular carcinoma: a multicenter experience. *Updates Surg.* 2015;67:215-22. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s13304-015-0323-2.pdf>
267. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guo RP, Liang HH, Zhang YQ, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 2006;243:321-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1448947/pdf/20060300s00006p321.pdf>
268. Feng K, Yan J, Li X, Xia F, Ma K, Wang S, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012;57:794-802. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827812003613?via%3Dihub>
269. Huang J, Yan L, Cheng Z, Wu H, Du L, Wang J, et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg.* 2010;252:903-12
270. Ng KKC, Chok KSH, Chan ACY, Cheung TT, Wong TCL, Fung JYY, et al. Randomized clinical trial of hepatic resection versus radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma. *Br J Surg.* 2017;104:1775-1784. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/bjs.10677>
271. Yin L, Li H, Li AJ, Lau WY, Pan ZY, Lai EC, et al. Partial hepatectomy vs transcatheter arterial chemoembolization for resectable multiple hepatocellular carcinoma beyond Milan Criteria: a RCT.

- J Hepatol. 2014;61:82-8. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827814001561?via%3Dihub>
272. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis.* 2010;30:52-60. URL: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0030-1247132.pdf>
273. Wahab MA, Shehta A, Hamed H, El Nakeeb A, Salah T. Predictors of recurrence in hepatitis C virus related hepatocellular carcinoma after hepatic resection: a retrospective cohort study. *Eurasian J Med.* 2014;46:36-41. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4261437/pdf/eajm-46-1-36.pdf>
274. Ramacciato G, Mercantini P, Nigri GR, Ravaioli M, Cautero N, Di Benedetto F, et al. Univariate and multivariate analysis of prognostic factors in the surgical treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Hepatogastroenterology.* 2006;53:898-903
275. Di Costanzo GG, Tortora R, D'Adamo G, De Luca M, Lampasi F, Addario L, et al. Radiofrequency ablation versus laser ablation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015;30:559-65. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jgh.12791>
276. Cucchetti A, Piscaglia F, Cescon M, Serra C, Colecchia A, Maroni L, et al. An explorative data-analysis to support the choice between hepatic resection and radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis.* 2014;46:257-63
277. Nishikawa H, Inuzuka T, Takeda H, Nakajima J, Matsuda F, Sakamoto A, et al. Comparison of percutaneous radiofrequency thermal ablation and surgical resection for small hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol.* 2011;11:143. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3260104/pdf/1471-230X-11-143.pdf>
278. Uhlig J, Sellers CM, Stein SM, Kim HS. Radiofrequency ablation versus surgical resection of hepatocellular carcinoma: contemporary treatment trends and outcomes from the United States National Cancer Database. *Eur Radiol.* 2019;29:2679-2689. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00330-018-5902-4>
279. Salmi A, Turrini R, Lanzani G, Savio A, Anglani L. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma in patients with and without cirrhosis. *J Ultrasound.* 2009;12:118-24. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3552707/pdf/main.pdf>
280. Mohanty S, Rajaram R, Bilimoria KY, Salem R, Pawlik TM, Bentrem DJ. Assessment of non-surgical versus surgical therapy for localized hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol.* 2016;113:175-80. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jso.24113>
281. Yamauchi R, Takata K, Shinagawa Y, Tanaka T, Fukuda H, Fukuda S, et al. Hepatocellular Carcinoma Arising in a Non-cirrhotic Liver with Secondary Hemochromatosis. *Intern Med.* 2019;58:661-665. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6443541/pdf/1349-7235-58-0661.pdf>
282. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Solbiati L, Gazelle GS. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiology.* 1999;210:655-61
283. Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, Olschewski M, Deibert P, Crocetti L, et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology.* 2003;228:235-40
284. or =4 cm. *Gastroenterology.* 2004;127:1714-23. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0016508504015720?via%3Dihub>

285. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol.* 2001;35:421-30
286. Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Tateishi R, Fujishima T, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2005;129:122-30. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0016508505006918?via%3Dihub>
287. Brunello F, Veltri A, Carucci P, Pagano E, Ciccone G, Moretto P, et al. Radiofrequency ablation versus ethanol injection for early hepatocellular carcinoma: A randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43:727-35. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/00365520701885481?needAccess=true>
288. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut.* 2005;54:1151-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1774888/pdf/gut05401151.pdf>
289. Shiina S, Teratani T, Obi S, Hamamura K, Koike Y, Omata M. Nonsurgical treatment of hepatocellular carcinoma: from percutaneous ethanol injection therapy and percutaneous microwave coagulation therapy to radiofrequency ablation. *Oncology.* 2002;62 Suppl 1:64-8. URL: <https://www.karger.com/Article/Pdf/48278>
290. Hara K, Takeda A, Tsurugai Y, Saigusa Y, Sanuki N, Eriguchi T, et al. Radiotherapy for Hepatocellular Carcinoma Results in Comparable Survival to Radiofrequency Ablation: A Propensity Score Analysis. *Hepatology.* 2019;69:2533-2545. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/hep.30591?download=true>
291. Peng ZW, Zhang YJ, Chen MS, Xu L, Liang HH, Lin XJ, et al. Radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *J Clin Oncol.* 2013;31:426-32
292. Liu H, Wang ZG, Fu SY, Li AJ, Pan ZY, Zhou WP, et al. Randomized clinical trial of chemoembolization plus radiofrequency ablation versus partial hepatectomy for hepatocellular carcinoma within the Milan criteria. *Br J Surg.* 2016;103:348-56. URL: <https://bjssjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/bjs.10061>
293. Endo K, Kuroda H, Oikawa T, Okada Y, Fujiwara Y, Abe T, et al. Efficacy of combination therapy with transcatheter arterial chemoembolization and radiofrequency ablation for intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *Scand J Gastroenterol.* 2018;53:1575-1583. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00365521.2018.1548645>
294. Fukutomi S, Nomura Y, Nakashima O, Yano H, Tanaka H, Akagi Y, et al. Evaluation of hepatocellular carcinoma spread via the portal system by 3-dimensional mapping. *HPB (Oxford).* 2017;19:1119-1125
295. Smolock AR, Cristescu MM, Hinshaw A, Woo KM, Wells SA, Ziemlewicz TJ, et al. Combination transarterial chemoembolization and microwave ablation improves local tumor control for 3- to 5-cm hepatocellular carcinoma when compared with transarterial chemoembolization alone. *Abdom Radiol (NY).* 2018;43:2497-2504. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00261-018-1464-9.pdf>
296. Bonomo G, Della Vigna P, Monfardini L, Orgera G, Chiappa A, Bianchi PP, et al. Combined therapies for the treatment of technically unresectable liver malignancies: bland embolization and radiofrequency thermal ablation within the same session. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2012;35:1372-9. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00270-012-0341-0.pdf>

297. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2002;35:1164-71. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1053/jhep.2002.33156>
298. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010;33:41-52. URL: [https://www.zora.uzh.ch/id/eprint/24207/1/Lammer\\_CardiovascInterventRadiol\\_2010\\_V.pdf](https://www.zora.uzh.ch/id/eprint/24207/1/Lammer_CardiovascInterventRadiol_2010_V.pdf)
299. Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, Cioni R, Bargellini I, Bartolozzi C, et al. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer*. 2014;111:255-64. URL: <https://iris.unito.it/retrieve/handle/2318/149077/25760/art%20Doxorubicina-Tace%202014.pdf>
300. Yamada R, Bassaco B, Bracewell S, Gillen K, Kocher M, Collins H, et al. Long-term follow-up after conventional transarterial chemoembolization (c-TACE) with mitomycin for hepatocellular carcinoma (HCC). *J Gastrointest Oncol*. 2019;10:348-353
301. Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;359:1734-9. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014067360208649X?via%3Dihub>
302. Abdel-Rahman O, Elsayed Z. Yttrium-90 microsphere radioembolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;1:Cd011313
303. Yang J, Wang J, Zhou H, Zhou Y, Wang Y, Jin H, et al. Efficacy and safety of endoscopic radiofrequency ablation for unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma: a randomized trial. *Endoscopy*. 2018;50:751-760. URL: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0043-124870.pdf>
304. Ludwig JM, Zhang D, Xing M, Kim HS. Meta-analysis: adjusted indirect comparison of drug-eluting bead transarterial chemoembolization versus (90)Y-radioembolization for hepatocellular carcinoma. *Eur Radiol*. 2017;27:2031-2041. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00330-016-4548-3.pdf>
305. Casadei Gardini A, Tamburini E, Inarrairaegui M, Frassinetti GL, Sangro B. Radioembolization versus chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials. *Onco Targets Ther*. 2018;11:7315-7321. URL: <https://www.dovepress.com/get-file.php?fileID=45631>
306. Kolligs FT, Bilbao JI, Jakobs T, Iñarrairaegui M, Nagel JM, Rodriguez M, et al. Pilot randomized trial of selective internal radiation therapy vs chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma. *Liver Int*. 2015;35:1715-21. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/liv.12750?download=true>
307. Katsanos K, Kitrou P, Spiliopoulos S, Maroulis I, Petsas T, Karnabatidis D. Comparative effectiveness of different transarterial embolization therapies alone or in combination with local ablative or adjuvant systemic treatments for unresectable hepatocellular carcinoma: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2017;12:e0184597. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5608206/pdf/pone.0184597.pdf>
308. Pitton MB, Kloeckner R, Ruckes C, Wirth GM, Eichhorn W, Wörns MA, et al. Randomized comparison of selective internal radiotherapy (SIRT) versus drug-eluting bead transarterial chemoembolization (DEB-TACE) for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2015;38:352-60. URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4355443/pdf/270\\_2014\\_Article\\_1012.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4355443/pdf/270_2014_Article_1012.pdf)

309. Lobo L, Yakoub D, Picado O, Ripat C, Pendola F, Sharma R, et al. Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Radioembolization Versus Chemoembolization: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2016;39:1580-1588. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00270-016-1426-y.pdf>
310. Salem R, Gilbertsen M, Butt Z, Memon K, Vouche M, Hickey R, et al. Increased quality of life among hepatocellular carcinoma patients treated with radioembolization, compared with chemoembolization. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:1358-1365.e1. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1542356513005971?via%3Dihub>
311. Sangro B, Maini CL, Ettore GM, Cianni R, Golfieri R, Gasparini D, et al. Radioembolisation in patients with hepatocellular carcinoma that have previously received liver-directed therapies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45:1721-1730. URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6097757/pdf/259\\_2018\\_Article\\_3968.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6097757/pdf/259_2018_Article_3968.pdf)
312. Johnson GE, Monsky WL, Valji K, Hippe DS, Padia SA. Yttrium-90 Radioembolization as a Salvage Treatment following Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. 2016;27:1123-9
313. Hilgard P, Hamami M, Fouly AE, Scherag A, Müller S, Ertle J, et al. Radioembolization with yttrium-90 glass microspheres in hepatocellular carcinoma: European experience on safety and long-term survival. *Hepatology*. 2010;52:1741-9. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/hep.23944?download=true>
314. Sangro B, Carpanese L, Cianni R, Golfieri R, Gasparini D, Ezziddin S, et al. Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: a European evaluation. *Hepatology*. 2011;54:868-78. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/hep.24451?download=true>
315. Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Atassi B, Ryu RK, et al. Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology*. 2008;47:71-81. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/hep.21980?download=true>
316. Mazzaferro V, Sposito C, Bhoori S, Romito R, Chiesa C, Morosi C, et al. Yttrium-90 radioembolization for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: a phase 2 study. *Hepatology*. 2013;57:1826-37. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/hep.26014?download=true>
317. Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Riaz A, Ryu RK, Ibrahim S, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology*. 2010;138:52-64
318. Rim CH, Kim CY, Yang DS, Yoon WS. Comparison of radiation therapy modalities for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: A meta-analysis and systematic review. *Radiother Oncol*. 2018;129:112-122. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0167814017327305?via%3Dihub>
319. Salem R, Padia S, Lam M, Bell J, Chiesa C, Fowers K, et al. Clinical and dosimetric considerations for Y90: recommendations from an international multidisciplinary working group. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(8):1695-1704. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31098749/>
320. Levillain H, Bagni O, Deroose C, Dieudonné A, Gnesin S, Grosser O, et al. International recommendations for personalised selective internal radiation therapy of primary and metastatic liver diseases with yttrium-90 resin microspheres. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(5):1570-1584. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33433699/>

321. Garin E, Tselikas L, Guiu B, Chalaye J, Edeline J, de Baere T, et al. Personalised versus standard dosimetry approach of selective internal radiation therapy in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma (DOSISPHERE-01): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6(1):17-29. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33166497/>
322. Salem R, Johnson G, Kim E, Riaz A, Bishay V, Boucher E, et al. Yttrium-90 Radioembolization for the Treatment of Solitary, Unresectable HCC: The LEGACY Study. *Hepatology.* 2021;74(5):2342-2352. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33739462/>
323. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, Guiu B, Ilonca AD, Pageaux G, et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2017;18:1624-1636
324. Chow PKH, Gandhi M, Tan SB, Khin MW, Khasbazar A, Ong J, et al. SIRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Pacific Patients With Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2018;36:1913-1921. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29498924>
325. Omata M, Cheng A, Kokudo N, Kudo M, Lee J, Jia J, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatol Int.* 2017;11(4):317-370. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28620797/>
326. Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet JM, Meyer T, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29:iv238-iv255
327. Eriguchi T, Takeda A, Tateishi Y, Tsurugai Y, Sanuki N, Ebinuma H, et al. Comparison of stereotactic body radiotherapy and radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: Systematic review and meta-analysis of propensity score studies. *Hepatol Res.* 2021;51(7):813-822. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33856722/>
328. Rim C, Lee J, Kim S, Seong J. Comparison of radiofrequency ablation and ablative external radiotherapy for the treatment of intrahepatic malignancies: A hybrid meta-analysis. *JHEP Rep.* 2023;5(1):100594. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36561128/>
329. Craig T, Xiao Y, McNulty S, Dawson L. Insights From Image Guided Radiation Therapy Credentialing for the NRG Oncology RTOG 1112 Liver Stereotactic Body Radiation Therapy Trial. *Pract Radiat Oncol.* 2022;; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36581199/>
330. Rim C, Kim H, Seong J. Clinical feasibility and efficacy of stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Radiother Oncol.* 2019;131:135-144. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30773180/>
331. Sapir E, Tao Y, Schipper MJ, Bazzi L, Novelli PM, Devlin P, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy as an Alternative to Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;100:122-130. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5818982/pdf/nihms942371.pdf>
332. Brunner T, Bettinger D, Schultheiss M, Maruschke L, Sturm L, Bartl N, et al. Efficacy of Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With Hepatocellular Carcinoma Not Suitable for Transarterial Chemoembolization (HERACLES: HEpatocellular Carcinoma Stereotactic RAdiotherapy CLinical Efficacy Study). *Front Oncol.* 2021;11:653141. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33816309/>
333. Guckenberger M, Baus W, Blanck O, Combs S, Debus J, Engenhart-Cabillic R, et al. Definition and quality requirements for stereotactic radiotherapy: consensus statement from the

- DEGRO/DGMP Working Group Stereotactic Radiotherapy and Radiosurgery. *Strahlenther Onkol.* 2020;196(5):417-420. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32211940/>
334. Mizumoto M, Tokuyue K, Sugahara S, Nakayama H, Fukumitsu N, Ohara K, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma adjacent to the porta hepatis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;71:462-7
335. Fukumitsu N, Sugahara S, Nakayama H, Fukuda K, Mizumoto M, Abei M, et al. A prospective study of hypofractionated proton beam therapy for patients with hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74:831-6
336. Sugahara S, Oshiro Y, Nakayama H, Fukuda K, Mizumoto M, Abei M, et al. Proton beam therapy for large hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76:460-6
337. Kim T, Park J, Kim Y, Kim B, Woo S, Moon S, et al. Phase I dose-escalation study of proton beam therapy for inoperable hepatocellular carcinoma. *Cancer Res Treat.* 2015;47(1):34-45. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25381830/>
338. Nakayama H, Sugahara S, Fukuda K, Abei M, Shoda J, Sakurai H, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma located adjacent to the alimentary tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80:992-5
339. Bush DA, Smith JC, Slater JD, Volk ML, Reeves ME, Cheng J, et al. Randomized Clinical Trial Comparing Proton Beam Radiation Therapy with Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: Results of an Interim Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;95:477-482
340. Hong TS, Wo JY, Yeap BY, Ben-Josef E, McDonnell EI, Blaszkowsky LS, et al. Multi-Institutional Phase II Study of High-Dose Hypofractionated Proton Beam Therapy in Patients With Localized, Unresectable Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2016;34:460-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4872014/pdf/JCO642710.pdf>
341. Mizumoto M, Oshiro Y, Okumura T, Fukumitsu N, Numajiri H, Ohnishi K, et al. Proton Beam Therapy for Hepatocellular Carcinoma: A Review of the University of Tsukuba Experience. *Int J Part Ther.* 2016;2(4):570-578. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31772968/>
342. Mohnike K, Wieners G, Schwartz F, Seidensticker M, Pech M, Ruehl R, et al. Computed tomography-guided high-dose-rate brachytherapy in hepatocellular carcinoma: safety, efficacy, and effect on survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;78:172-9
343. Mohnike K, Steffen IG, Seidensticker M, Hass P, Damm R, Peters N, et al. Radioablation by Image-Guided (HDR) Brachytherapy and Transarterial Chemoembolization in Hepatocellular Carcinoma: A Randomized Phase II Trial. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2019;42:239-249. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00270-018-2127-5.pdf>
344. Colletini F, Schreiber N, Schnapauff D, Denecke T, Wust P, Schott E, et al. CT-guided high-dose-rate brachytherapy of unresectable hepatocellular carcinoma. *Strahlenther Onkol.* 2015;191:405-12. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00066-014-0781-3.pdf>
345. Comito T, Loi M, Franzese C, Clerici E, Franceschini D, Badalamenti M, et al. Stereotactic Radiotherapy after Incomplete Transarterial (Chemo-) Embolization (TAE/TACE) versus Exclusive TAE or TACE for Treatment of Inoperable HCC: A Phase III Trial (NCT02323360). *Curr Oncol.* 2022;29(11):8802-8813. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36421345/>
346. Buckstein M, Kim E, Özbek U, Tabrizian P, Gunasekaran G, Facciuto M, et al. Combination Transarterial Chemoembolization and Stereotactic Body Radiation Therapy for Unresectable

- Single Large Hepatocellular Carcinoma: Results From a Prospective Phase 2 Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2022;114(2):221-230. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35643250/>
347. Yoon S, Ryoo B, Lee S, Kim J, Shin J, An J, et al. Efficacy and Safety of Transarterial Chemoembolization Plus External Beam Radiotherapy vs Sorafenib in Hepatocellular Carcinoma With Macroscopic Vascular Invasion: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2018;4(5):661-669. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29543938/>
348. Huo Y, Eslick G. Transcatheter Arterial Chemoembolization Plus Radiotherapy Compared With Chemoembolization Alone for Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2015;1(6):756-65. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26182200/>
349. Santillan C, Chernyak V, Sirlin C. LI-RADS categories: concepts, definitions, and criteria. *Abdom Radiol (NY).* 2018;43:101-110
350. Santillan C, Fowler K, Kono Y, Chernyak V. LI-RADS major features: CT, MRI with extracellular agents, and MRI with hepatobiliary agents. *Abdom Radiol (NY).* 2018;43:75-81
351. Takahashi S, Kudo M, Chung H, Inoue T, Ishikawa E, Kitai S, et al. Initial treatment response is essential to improve survival in patients with hepatocellular carcinoma who underwent curative radiofrequency ablation therapy. *Oncology.* 2007;72 Suppl 1:98-103. URL: <https://www.karger.com/Article/Pdf/111714>
352. Guglielmi A, Ruzzenente A, Pachera S, Valdegamberi A, Sandri M, D'Onofrio M, et al. Comparison of seven staging systems in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma in a cohort of patients who underwent radiofrequency ablation with complete response. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:597-604
353. Yoon JH, Lee EJ, Cha SS, Han SS, Choi SJ, Juhn JR, et al. Comparison of gadoteric acid-enhanced MR imaging versus four-phase multi-detector row computed tomography in assessing tumor regression after radiofrequency ablation in subjects with hepatocellular carcinomas. *J Vasc Interv Radiol.* 2010;21:348-56
354. Vauthey JN, Dixon E, Abdalla EK, Helton WS, Pawlik TM, Taouli B, et al. Pretreatment assessment of hepatocellular carcinoma: expert consensus statement. *HPB (Oxford).* 2010;12:289-99. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2951814/pdf/hpb0012-0289.pdf>
355. Schima W, Ba-Ssalamah A, Kurtaran A, Schindl M, Gruenberger T. Post-treatment imaging of liver tumours. *Cancer Imaging.* 2007;7 Spec No A:S28-36. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2727978/pdf/ci079047.pdf>
356. Frieser M, Kiesel J, Lindner A, Bernatik T, Haensler JM, Janka R, et al. Efficacy of contrast-enhanced US versus CT or MRI for the therapeutic control of percutaneous radiofrequency ablation in the case of hepatic malignancies. *Ultraschall Med.* 2011;32:148-53. URL: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0029-1245934.pdf>
357. Schacherer D, Girlich C, Jung ME, Wiest R, Scholmerich J. Transabdominal ultrasound with echoenhancement by contrast media in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Dig Dis.* 2009;27:109-13. URL: <https://www.karger.com/Article/Pdf/218342>
358. Lencioni R, Piscaglia F, Bolondi L. Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2008;48:848-57. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827808001244?via%3Dihub>
359. Crocetti L, de Baere T, Lencioni R. Quality improvement guidelines for radiofrequency ablation of liver tumours. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2010;33:11-7. URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2816824/pdf/270\\_2009\\_Article\\_9736.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2816824/pdf/270_2009_Article_9736.pdf)

360. Tsai MC, Wang JH, Hung CH, Kee KM, Yen YH, Lee CM, et al. Favorable alpha-fetoprotein decrease as a prognostic surrogate in patients with hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25:605-12. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/j.1440-1746.2009.06115.x?download=true>
361. Lencioni R. New data supporting modified RECIST (mRECIST) for Hepatocellular Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2013;19:1312-4. URL: <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/clinres/19/6/1312.full.pdf>
362. Vincenzi B, Di Maio M, Silletta M, D'Onofrio L, Spoto C, Piccirillo MC, et al. Prognostic Relevance of Objective Response According to EASL Criteria and mRECIST Criteria in Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with Loco-Regional Therapies: A Literature-Based Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10:e0133488. URL: <https://iris.unito.it/retrieve/handle/2318/1572009/162002/pone.0133488.pdf>
363. Facciorusso A, Tartaglia N, Villani R, Serviddio G, Ramai D, Mohan B, et al. Lenvatinib versus sorafenib as first-line therapy of advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transl Res*. 2021;13(4):2379-2387. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34017396/>
364. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2020;382:1894-1905. URL: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1915745?articleTools=true>
365. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, 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;10:25-34. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204508702857?via%3Dihub>
366. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han K, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet*. 2018;391:1163-1173
367. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang Y, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2017;389:56-66
368. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;379:54-63. URL: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1717002?articleTools=true>
369. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased  $\alpha$ -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20:282-296
370. Abou-Alfa Ghassan K., Lau George, Kudo Masatoshi, Chan Stephen L., Kelley Robin Kate, Furuse Junji, et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *NEJM Evidence*. 2022;1:EVIDoa2100070. URL: <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2100070>
371. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359:378-90. URL: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0708857?articleTools=true>
372. Zhu AX, Kang Y, Yen C, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased  $\alpha$ -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2019;20:282-296

373. Cheng A, Qin S, Ikeda M, Galle P, Ducreux M, Kim T, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2022;76(4):862-873. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34902530/>
374. Galle P, Finn R, Qin S, Ikeda M, Zhu A, Kim T, et al. Patient-reported outcomes with atezolizumab plus bevacizumab versus sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (IMbrave150): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(7):991-1001. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34051880/>
375. Cainap C, Qin S, Huang WT, Chung IJ, Pan H, Cheng Y, et al. Linifanib versus Sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2015;33:172-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4279237/pdf/zlj172.pdf>
376. Johnson PJ, Qin S, Park JW, Poon RT, Raoul JL, Philip PA, et al. Brivanib versus sorafenib as first-line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: results from the randomized phase III BRISK-FL study. *J Clin Oncol.* 2013;31:3517-24
377. Zhu AX, Rosmorduc O, Evans TR, Ross PJ, Santoro A, Carrilho FJ, et al. SEARCH: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol.* 2015;33:559-66. URL: <http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/117402/1/649304.pdf>
378. Cheng AL, Kang YK, Lin DY, Park JW, Kudo M, Qin S, et al. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2013;31:4067-75
379. Yau T, Park J, Finn R, Cheng A, Mathurin P, Edeline J, et al. Nivolumab versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 459): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(1):77-90. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34914889/>
380. Marrero JA, Kudo M, Venook AP, Ye SL, Bronowicki JP, Chen XP, et al. Observational registry of sorafenib use in clinical practice across Child-Pugh subgroups: The GIDEON study. *J Hepatol.* 2016;65:1140-1147. URL: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(16\)30346-4/pdf](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(16)30346-4/pdf)
381. Ganten TM, Stauber RE, Schott E, Malferttheiner P, Buder R, Galle PR, et al. Sorafenib in Patients with Hepatocellular Carcinoma-Results of the Observational INSIGHT Study. *Clin Cancer Res.* 2017;23:5720-5728. URL: <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/clincanres/23/19/5720.full.pdf>
382. Leal CRG, Magalhães C, Barbosa D, Aquino D, Carvalho B, Balbi E, et al. Survival and tolerance to sorafenib in Child-Pugh B patients with hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Invest New Drugs.* 2018;36:911-918. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10637-018-0621-x>
383. Pressiani T, Boni C, Rimassa L, Labianca R, Fagioli S, Salvagni S, et al. Sorafenib in patients with Child-Pugh class A and B advanced hepatocellular carcinoma: a prospective feasibility analysis. *Ann Oncol.* 2013;24:406-411. URL: [https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(19\)36863-2/pdf](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(19)36863-2/pdf)
384. Ogasawara S, Chiba T, Ooka Y, Kanogawa N, Saito T, Motoyama T, et al. Sorafenib treatment in Child-Pugh A and B patients with advanced hepatocellular carcinoma: safety, efficacy and prognostic factors. *Invest New Drugs.* 2015;33:729-39. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10637-015-0237-3>

385. El-Khoueiry A, Meyer T, Cheng A, Rimassa L, Sen S, Milwee S, et al. Safety and efficacy of cabozantinib for patients with advanced hepatocellular carcinoma who advanced to Child-Pugh B liver function at study week 8: a retrospective analysis of the CELESTIAL randomised controlled trial. *BMC Cancer*. 2022;22(1):377. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35397508/>
386. Huynh J, Cho M, Kim E, Ren M, Ramji Z, Vogel A. Lenvatinib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma who progressed to Child-Pugh B liver function. *Ther Adv Med Oncol*. 2022;14:17588359221116608. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36051472/>
387. Kambhampati S, Bauer KE, Bracci PM, Keenan BP, Behr SC, Gordan JD, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma and Child-Pugh class B cirrhosis: Safety and clinical outcomes in a retrospective case series. *Cancer*. 2019;125:3234-3241. URL: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/cncr.32206?download=true>
388. Kudo M, Matilla A, Santoro A, Melero I, Gracián A, Acosta-Rivera M, et al. CheckMate 040 cohort 5: A phase I/II study of nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma and Child-Pugh B cirrhosis. *J Hepatol*. 2021;75(3):600-609. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34051329/>
389. Scheiner B, Kirstein M, Hucke F, Finkelmeier F, Schulze K, von Felden J, et al. Programmed cell death protein-1 (PD-1)-targeted immunotherapy in advanced hepatocellular carcinoma: efficacy and safety data from an international multicentre real-world cohort. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(10):1323-1333. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30980420/>
390. Spahn S, Roessler D, Pompilia R, Gabernet G, Gladstone B, Horger M, et al. Clinical and Genetic Tumor Characteristics of Responding and Non-Responding Patients to PD-1 Inhibition in Hepatocellular Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2020;12(12): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33353145/>
391. D'Alessio A, Fulgenzi C, Nishida N, Schönlein M, von Felden J, Schulze K, et al. Preliminary evidence of safety and tolerability of atezolizumab plus bevacizumab in patients with hepatocellular carcinoma and Child-Pugh A and B cirrhosis: A real-world study. *Hepatology*. 2022;76(4):1000-1012. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35313048/>
392. de Castro T, Jochheim L, Bathon M, Welland S, Scheiner B, Shmanko K, et al. Atezolizumab and bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma with impaired liver function and prior systemic therapy: a real-world experience. *Ther Adv Med Oncol*. 2022;14:17588359221080298. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35251317/>
393. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, Guiu B, Ilonca AD, Pageaux GP, et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:1624-1636. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1470204517306836>
394. Lencioni R, Llovet JM, Han G, Tak WY, Yang J, Guglielmi A, et al. Sorafenib or placebo plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC: The SPACE trial. *J Hepatol*. 2016;64:1090-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26809111>
395. Meyer T, Fox R, Ma YT, Ross PJ, James MW, Sturgess R, et al. Sorafenib in combination with transarterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (TACE 2): a randomised placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:565-575. URL: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/langas/PIIS2468-1253\(17\)30156-5.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/langas/PIIS2468-1253(17)30156-5.pdf)
396. Kudo M, Ueshima K, Ikeda M, Torimura T, Tanabe N, Aikata H, et al. Final Results of TACTICS: A Randomized, Prospective Trial Comparing Transarterial Chemoembolization Plus Sorafenib to

- Transarterial Chemoembolization Alone in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer*. 2022;11(4):354-367. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35978604/>
397. Ding X, Sun W, Li W, Shen Y, Guo X, Teng Y, et al. Transarterial chemoembolization plus lenvatinib versus transarterial chemoembolization plus sorafenib as first-line treatment for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: A prospective randomized study. *Cancer*. 2021;127(20):3782-3793. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34237154/>
398. Cai M, Huang W, Huang J, Shi W, Guo Y, Liang L, et al. Transarterial Chemoembolization Combined With Lenvatinib Plus PD-1 Inhibitor for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Cohort Study. *Front Immunol*. 2022;13:848387. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35300325/>
399. Marinelli B, Kim E, D'Alessio A, Cedillo M, Sinha I, Debnath N, et al. Integrated use of PD-1 inhibition and transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: evaluation of safety and efficacy in a retrospective, propensity score-matched study. *J Immunother Cancer*. 2022;10(6): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35710293/>
400. Fan W, Zhu B, Yue S, Zheng X, Zou X, Li F, et al. Idarubicin-Loaded DEB-TACE plus Lenvatinib versus Lenvatinib for patients with advanced hepatocellular carcinoma: A propensity score-matching analysis. *Cancer Med*. 2023;12(1):61-72. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35698292/>
401. Ricke J, Klumpen HJ, Amthauer H, Bargellini I, Bartenstein P, de Toni EN, et al. Impact of combined selective internal radiation therapy and sorafenib on survival in advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2019;71:1164-1174. URL: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(19\)30472-6/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(19)30472-6/fulltext)
402. Kudo M, Ueshima K, Ikeda M, Torimura T, Tanabe N, Aikata H, et al. Randomised, multicentre prospective trial of transarterial chemoembolisation (TACE) plus sorafenib as compared with TACE alone in patients with hepatocellular carcinoma: TACTICS trial. *Gut*. 2020;69:1492-1501. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31801872>
403. Kudo M, Ikeda M, Ueshima K, Sakamoto M, Shiina S, Tateishi R, et al. Response Evaluation Criteria in Cancer of the Liver version 5 (RECICL 2019 revised version). *Hepatol Res*. 2019;49:981-989. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31231916>
404. Kudo M, Ueshima K, Ikeda M, Torimura T, Aikata H, Izumi N, et al. TACTICS: Final overall survival (OS) data from a randomized, open label, multicenter, phase II trial of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) therapy in combination with sorafenib as compared with TACE alone in patients (pts) with hepatocellular carcinoma (HCC). *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39:270-270. URL: [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.3\\_suppl.270](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.270)
405. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389:56-66. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673616324539?via%3DiHub>
406. Finn R, Ryou B, Merle P, Kudo M, Bouattour M, Lim H, et al. Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(3):193-202. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31790344/>
407. He S, Jiang W, Fan K, Wang X. The Efficacy and Safety of Programmed Death-1 and Programmed Death Ligand 1 Inhibitors for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2021;11:626984. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33833987/>

408. Parikh N, Marshall A, Betts K, Song J, Zhao J, Yuan M, et al. Network meta-analysis of nivolumab plus ipilimumab in the second-line setting for advanced hepatocellular carcinoma. *J Comp Eff Res.* 2021;10(5):343-352. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33442996/>
409. Rao Q, Li M, Xu W, Pang K, Guo X, Wang D, et al. Clinical benefits of PD-1/PD-L1 inhibitors in advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int.* 2020;14(5):765-775. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32572818/>
410. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M, Hsu C, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet.* 2017;389:2492-2502. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7539326/pdf/nihms-1623792.pdf>
411. Zhu AX, Finn RS, Edeline J, Cattan S, Ogasawara S, Palmer D, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19:940-952. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29875066>
412. Kudo M, Finn R, Edeline J, Cattan S, Ogasawara S, Palmer D, et al. Updated efficacy and safety of KEYNOTE-224: a phase II study of pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib. *Eur J Cancer.* 2022;167:1-12. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35364421/>
413. Finn RS, Ryoo BY, Merle P, Kudo M, Bouattour M, Lim HY, et al. Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2020;38:193-202. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31790344>
414. Qin S, Chen Z, Fang W, Ren Z, Xu R, Ryoo B, et al. Pembrolizumab plus best supportive care versus placebo plus best supportive care as second-line therapy in patients in Asia with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): Phase 3 KEYNOTE-394 study. *Journal of Clinical Oncology.* 2022;40:383. URL: [https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.4\\_suppl.383](https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.383)
415. Yau T, Kang Y, Kim T, El-Khoueiry A, Santoro A, Sangro B, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma Previously Treated With Sorafenib: The CheckMate 040 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(11):e204564. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33001135/>
416. Dinh T, Utria A, Barry K, Ma R, Abou-Alfa G, Gordan J, et al. A framework for fibrolamellar carcinoma research and clinical trials. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022;19(5):328-342. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35190728/>
417. Honeyman J, Simon E, Robine N, Chiaroni-Clarke R, Darcy D, Lim I, et al. Detection of a recurrent DNAJB1-PRKACA chimeric transcript in fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Science.* 2014;343(6174):1010-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24578576/>
418. Ramai D, Ofosu A, Lai J, Gao Z, Adler D. Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma: A Population-Based Observational Study. *Dig Dis Sci.* 2021;66(1):308-314. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32052215/>
419. Rimassa L, Personeni N, Czauderna C, Foerster F, Galle P. Systemic treatment of HCC in special populations. *J Hepatol.* 2021;74(4):931-943. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33248171/>
420. Wege H, Schulze K, von Felden J, Calderaro J, Reig M. Rare variants of primary liver cancer: Fibrolamellar, combined, and sarcomatoid hepatocellular carcinomas. *Eur J Med Genet.* 2021;64(11):1043-13. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34418585/>

421. Chakrabarti S, Tella S, Kommalapati A, Huffman B, Yadav S, Riaz I, et al. Clinicopathological features and outcomes of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Oncol*. 2019;10(3):554-561. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31183207/>
422. Gras P, Truant S, Boige V, Ladrat L, Rougier P, Pruvot F, et al. Prolonged Complete Response after GEMOX Chemotherapy in a Patient with Advanced Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma. *Case Rep Oncol*. 2012;5(1):169-72. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22666208/>
423. Patt Y, Hassan M, Lozano R, Brown T, Vauthey J, Curley S, et al. Phase II trial of systemic continuous fluorouracil and subcutaneous recombinant interferon Alfa-2b for treatment of hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2003;21(3):421-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12560429/>
424. Kim A, Gani F, Layman A, Besharati S, Zhu Q, Succaria F, et al. Multiple Immune-Suppressive Mechanisms in Fibrolamellar Carcinoma. *Cancer Immunol Res*. 2019;7(5):805-812. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30902819/>
425. Chen K, Popovic A, Hsiehchen D, Baretta M, Griffith P, Bista R, et al. Clinical Outcomes in Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Cancers (Basel)*. 2022;14(21): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36358766/>
426. Berger R, Dinstag G, Tirosh O, Schiff E, Kleiner D, Aldape K, et al. Fibrolamellar carcinoma transcriptomic-based treatment prediction: complete response after nivolumab and ipilimumab. *J Immunother Cancer*. 2022;10(12): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36600603/>
427. De Toni E, Roessler D. Using dual checkpoint blockade to treat fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Gut*. 2020;69(11):2056-2058. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32051207/>
428. Kang S, Magliocca J, Sellers M, Roccaro G, Zheng W, Pectasides M, et al. Successful Liver Transplantation of Recurrent Fibrolamellar Carcinoma following Clinical and Pathologic Complete Response to Triple Immunochemotherapy: A Case Report. *Oncol Res Treat*. 2022;45(7-8):430-437. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35537414/>
429. Nagtegaal I, Odze R, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020;76(2):182-188. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31433515/>
430. Eschrich J, Kobus Z, Geisel D, Halskov S, Roßner F, Roderburg C, et al. The Diagnostic Approach towards Combined Hepatocellular-Cholangiocarcinoma-State of the Art and Future Perspectives. *Cancers (Basel)*. 2023;15(1): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36612297/>
431. Gigante E, Paradis V, Ronot M, Cauchy F, Soubrane O, Ganne-Carrié N, et al. New insights into the pathophysiology and clinical care of rare primary liver cancers. *JHEP Rep*. 2021;3(1):100174. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33205035/>
432. Xue R, Chen L, Zhang C, Fujita M, Li R, Yan S, et al. Genomic and Transcriptomic Profiling of Combined Hepatocellular and Intrahepatic Cholangiocarcinoma Reveals Distinct Molecular Subtypes. *Cancer Cell*. 2019;35(6):932-947.e8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31130341/>
433. Gigante E, Hobeika C, Le Bail B, Paradis V, Tougeron D, Lequoy M, et al. Systemic Treatments with Tyrosine Kinase Inhibitor and Platinum-Based Chemotherapy in Patients with Unresectable or Metastatic Hepatocholangiocarcinoma. *Liver Cancer*. 2022;11(5):460-473. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36158591/>
434. Kim E, Yoo C, Kang H, Kim K, Ryu M, Park S, et al. Clinical outcomes of systemic therapy in patients with unresectable or metastatic combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. *Liver Int*. 2021;41(6):1398-1408. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33548073/>

435. Kobayashi S, Terashima T, Shiba S, Yoshida Y, Yamada I, Iwadou S, et al. Multicenter retrospective analysis of systemic chemotherapy for unresectable combined hepatocellular and cholangiocarcinoma. *Cancer Sci.* 2018;109(8):2549-2557. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29856900/>
436. Rogers J, Bolonesi R, Rashid A, Elsayes K, Elbanan M, Law L, et al. Systemic therapy for unresectable, mixed hepatocellular-cholangiocarcinoma: treatment of a rare malignancy. *J Gastrointest Oncol.* 2017;8(2):347-351. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28480073/>
437. Trikalinos N, Zhou A, Doyle M, Fowler K, Morton A, Vachharajani N, et al. Systemic Therapy for Combined Hepatocellular-Cholangiocarcinoma: A Single-Institution Experience. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16(10):1193-1199. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30323089/>
438. Salimon M, Prioux-Klotz C, Tougeron D, Hautefeuille V, Caulet M, Gournay J, et al. Gemcitabine plus platinum-based chemotherapy for first-line treatment of hepatocholangiocarcinoma: an AGEO French multicentre retrospective study. *Br J Cancer.* 2018;118(3):325-330. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29169182/>
439. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, Chau GY, Yang J, Kudo M, et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:1344-54. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204515001989?via%3Dihub>
440. Ho W, Zhu Q, Durham J, Popovic A, Xavier S, Leatherman J, et al. Neoadjuvant Cabozantinib and Nivolumab Converts Locally Advanced HCC into Resectable Disease with Enhanced Antitumor Immunity. *Nat Cancer.* 2021;2(9):891-903. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34796337/>
441. Kaseb A, Hasanov E, Cao H, Xiao L, Vauthey J, Lee S, et al. Perioperative nivolumab monotherapy versus nivolumab plus ipilimumab in resectable hepatocellular carcinoma: a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7(3):208-218. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35065057/>
442. Marron T, Fiel M, Hamon P, Fiaschi N, Kim E, Ward S, et al. Neoadjuvant cemiplimab for resectable hepatocellular carcinoma: a single-arm, open-label, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7(3):219-229. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35065058/>
443. Xia Y, Tang W, Qian X, Li X, Cheng F, Wang K, et al. Efficacy and safety of camrelizumab plus apatinib during the perioperative period in resectable hepatocellular carcinoma: a single-arm, open label, phase II clinical trial. *J Immunother Cancer.* 2022;10(4): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35379737/>
444. Katzenstein HM, Krailo MD, Malogolowkin MH, Ortega JA, Liu-Mares W, Douglass EC, et al. Hepatocellular carcinoma in children and adolescents: results from the Pediatric Oncology Group and the Children's Cancer Group intergroup study. *J Clin Oncol.* 2002;20:2789-97
445. Czauderna P, Mackinlay G, Perilongo G, Brown J, Shafford E, Aronson D, et al. Hepatocellular carcinoma in children: results of the first prospective study of the International Society of Pediatric Oncology group. *J Clin Oncol.* 2002;20:2798-804. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12065556>
446. Schmid I, von Schweinitz D. Pediatric hepatocellular carcinoma: challenges and solutions. *J Hepatocell Carcinoma.* 2017;4:15-21. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28144610/>
447. Schmid I, Häberle B, Albert MH, Corbacioglu S, Fröhlich B, Graf N, et al. Sorafenib and cisplatin/doxorubicin (PLADO) in pediatric hepatocellular carcinoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;58:539-44. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/pbc.23295>
448. Schütte K, Tippelt B, Schulz C, Röhl FW, Feneberg A, Seidensticker R, et al. Malnutrition is a prognostic factor in patients with hepatocellular carcinoma (HCC). *Clin Nutr.* 2015;34:1122-7

449. Huang TH, Hsieh CC, Kuo LM, Chang CC, Chen CH, Chi CC, et al. Malnutrition associated with an increased risk of postoperative complications following hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)*. 2019;21:1150-1155
450. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr*. 2017;36:11-48
451. Ciuni R, Biondi A, Grosso G, Nunnari G, Panascia E, Randisi L, et al. Nutritional aspects in patient undergoing liver resection. *Updates Surg*. 2011;63:249-52. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s13304-011-0121-4.pdf>
452. Cederholm T, Jensen GL, Correia M, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10:207-217. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6438340/pdf/JCSM-10-207.pdf>
453. Fujiwara N, Nakagawa H, Kudo Y, Tateishi R, Taguri M, Watadani T, et al. Sarcopenia, intramuscular fat deposition, and visceral adiposity independently predict the outcomes of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2015;63:131-40
454. Badran H, Elsabaawy MM, Ragab A, Aly RA, Alsebaey A, Sabry A. Baseline Sarcopenia is Associated with Lack of Response to Therapy, Liver Decompensation and High Mortality in Hepatocellular Carcinoma Patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2020;21:3285-3290. URL: [http://journal.waocp.org/article\\_89349\\_cc643ce4770cf7eeca5890c5d5c453d5.pdf](http://journal.waocp.org/article_89349_cc643ce4770cf7eeca5890c5d5c453d5.pdf)
455. Kim N, Yu JI, Park HC, Yoo GS, Choi C, Hong JY, et al. Incorporating sarcopenia and inflammation with radiation therapy in patients with hepatocellular carcinoma treated with nivolumab. *Cancer Immunol Immunother*. 2020; URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00262-020-02794-3.pdf>
456. Mardian Y, Yano Y, Ratnasari N, Choridah L, Wasityastuti W, Setyawan NH, et al. "Sarcopenia and intramuscular fat deposition are associated with poor survival in Indonesian patients with hepatocellular carcinoma: a retrospective study". *BMC Gastroenterol*. 2019;19:229. URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6937974/pdf/12876\\_2019\\_Article\\_1152.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6937974/pdf/12876_2019_Article_1152.pdf)
457. Voron T, Tselikas L, Pietrasz D, Pigneur F, Laurent A, Compagnon P, et al. Sarcopenia Impacts on Short- and Long-term Results of Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg*. 2015;261:1173-83
458. Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, Merli M, Plank LD, Schütz T, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr*. 2019;38:485-521. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6686849/pdf/nihms-1529826.pdf>
459. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK. Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung. Version 2.2. 2020; URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/>
460. Haun MW, Estel S, Rucker G, Friederich HC, Villalobos M, Thomas M, et al. Early palliative care for adults with advanced cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6:CD011129. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28603881>
461. Adler K, Schlieper D, Kindgen-Milles D, Meier S, Schwartz J, van Caster P, et al. [Integration of palliative care into intensive care : Systematic review]. *Anaesthesist*. 2017;66:660-666. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28589374>
462. Dalgaard KM, Bergenholtz H, Nielsen ME, Timm H. Early integration of palliative care in hospitals: A systematic review on methods, barriers, and outcome. *Palliat Support Care*. 2014;12:495-513. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24621947>

463. Davis MP, Temel JS, Balboni T, Glare P. A review of the trials which examine early integration of outpatient and home palliative care for patients with serious illnesses. *Ann Palliat Med*. 2015;4:99-121. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26231807>
464. Hui D, Kim YJ, Park JC, Zhang Y, Strasser F, Cherny N, et al. Integration of oncology and palliative care: a systematic review. *Oncologist*. 2015;20:77-83. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25480826>
465. Hui D, Meng YC, Bruera S, Geng Y, Hutchins R, Mori M, et al. Referral Criteria for Outpatient Palliative Cancer Care: A Systematic Review. *Oncologist*. 2016;21:895-901. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27185614>
466. Tassinari D, Drudi F, Monterubbianesi MC, Stocchi L, Ferioli I, Marzaloni A, et al. Early Palliative Care in Advanced Oncologic and Non-Oncologic Chronic Diseases: A Systematic Review of Literature. *Rev Recent Clin Trials*. 2016;11:63-71. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26464077>
467. Gärtner U, Braun GD, Held K, Friedrich H, Reimers HJ, Schmidt J, et al. [Physical complaints, stress and quality of life of oncologic patients Effects and patient assessment in inpatient rehabilitation]. *Med Klin (Munich)*. 1996;91:501-8
468. Hamano J, Morita T, Inoue S, Ikenaga M, Matsumoto Y, Sekine R, et al. Surprise Questions for Survival Prediction in Patients With Advanced Cancer: A Multicenter Prospective Cohort Study. *Oncologist*. 2015;20:839-44. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26054631>
469. Moroni M, Zocchi D, Bolognesi D, Abernethy A, Rondelli R, Savorani G, et al. The 'surprise' question in advanced cancer patients: A prospective study among general practitioners. *Palliat Med*. 2014;28:959-964. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24662237>
470. Murray S, Boyd K. Using the 'surprise question' can identify people with advanced heart failure and COPD who would benefit from a palliative care approach. *Palliat Med*. 2011;25:382. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21610113>
471. Moss AH, Lunney JR, Culp S, Auber M, Kurian S, Rogers J, et al. Prognostic significance of the "surprise" question in cancer patients. *J Palliat Med*. 2010;13:837-40. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20636154>
472. Kremer AE, Beuers U, Oude-Elferink RP, Pusch T. Pathogenesis and treatment of pruritus in cholestasis. *Drugs*. 2008;68:2163-82. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18840005>
473. Stander S, Zeidler C, Augustin M, Bayer G, Kremer AE, Legat FJ, et al. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des chronischen Pruritus - Update - Kurzversion. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2017;15:860-873. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28763608>
474. Stander S, Raap U, Weisshaar E, Schmelz M, Mettang T, Handwerker H, et al. Pathogenesis of pruritus. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2011;9:456-63. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21208378>
475. Bachs L, Pares A, Elena M, Piers C, Rodes J. Comparison of rifampicin with phenobarbitone for treatment of pruritus in biliary cirrhosis. *Lancet*. 1989;1:574-6. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2564110>
476. Ghent CN, Carruthers SG. Treatment of pruritus in primary biliary cirrhosis with rifampin Results of a double-blind, crossover, randomized trial. *Gastroenterology*. 1988;94:488-93. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3275568>
477. Terg R, Coronel E, Sorda J, Munoz AE, Findor J. Efficacy and safety of oral naltrexone treatment for pruritus of cholestasis, a crossover, double blind, placebo-controlled study. *J Hepatol*. 2002;37:717-22. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12445410>

478. Bergasa NV, Talbot TL, Alling DW, Schmitt JM, Walker EC, Baker BL, et al. A controlled trial of naloxone infusions for the pruritus of chronic cholestasis. *Gastroenterology*. 1992;102:544-9. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1732125>
479. Mayo MJ, Handem I, Saldana S, Jacobe H, Getachew Y, Rush AJ. Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus. *Hepatology*. 2007;45:666-74. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17326161>
480. Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group. *N Engl J Med*. 1997;336:691-5. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9041099>
481. Talwalkar JA, Souto E, Jorgensen RA, Lindor KD. Natural history of pruritus in primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2003;1:297-302. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15017671>
482. Zapata R, Sandoval L, Palma J, Hernandez I, Ribalta J, Reyes H, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy A 12-year experience. *Liver Int*. 2005;25:548-54. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15910492>
483. Lemyze M, Dharancy S, Nevière R, Pruvot FR, Declerck N, Wallaert B. Aerobic capacity in patients with chronic liver disease: Very modest effect of liver transplantation. *Presse Med*. 2010;39:e174-81
484. Epstein SK, Freeman RB, Khayat A, Unterborn JN, Pratt DS, Kaplan MM. Aerobic capacity is associated with 100-day outcome after hepatic transplantation. *Liver Transpl*. 2004;10:418-24. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/lt.20088?download=true>
485. van Ginneken BT, van den Berg-Emons RJ, Kazemier G, Metselaar HJ, Tilanus HW, Stam HJ. Physical fitness, fatigue, and quality of life after liver transplantation. *Eur J Appl Physiol*. 2007;100:345-53. URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1914221/pdf/421\\_2007\\_Article\\_435.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1914221/pdf/421_2007_Article_435.pdf)
486. van den Berg-Emons R, van Ginneken B, Wijffels M, Tilanus H, Metselaar H, Stam H, et al. Fatigue is a major problem after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2006;12:928-33. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/lt.20684?download=true>
487. van Ginneken BT, van den Berg-Emons HJ, Metselaar HJ, Tilanus HW, Kazemier G, Stam HJ. Effects of a rehabilitation programme on daily functioning, participation, health-related quality of life, anxiety and depression in liver transplant recipients. *Disabil Rehabil*. 2010;32:2107-12. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/09638288.2010.482174>
488. Schwibbe G. [Changes in quality of life in oncological patients in the course of an inpatient after-care program]. *Rehabilitation (Stuttg)*. 1991;30:55-62
489. Fan SY, Eiser C, Ho MC, Lin CY. Health-related quality of life in patients with hepatocellular carcinoma: the mediation effects of illness perceptions and coping. *Psychooncology*. 2013;22:1353-60. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/pon.3146?download=true>
490. Fan SY, Eiser C, Ho MC. Health-related quality of life in patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:559-64.e1-10. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1542356510002533?via%3Dihub>
491. Qiao CX, Zhai XF, Ling CQ, Lang QB, Dong HJ, Liu Q, et al. Health-related quality of life evaluated by tumor node metastasis staging system in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2012;18:2689-94. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3370007/pdf/WJG-18-2689.pdf>

492. Steel JL, Geller DA, Gamblin TC, Olek MC, Carr BI. Depression, immunity, and survival in patients with hepatobiliary carcinoma. *J Clin Oncol*. 2007;25:2397-405
493. Lee HH, Chiu CC, Lin JJ, Wang JJ, Lee KT, Sun DP, et al. Impact of preoperative anxiety and depression on quality of life before and after resection of hepatocellular carcinoma. *J Affect Disord*. 2019;246:361-367. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165032718318639?via%3Dihub>
494. Huang TW, Lin CC. The mediating effects of depression on sleep disturbance and fatigue: symptom clusters in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Nurs*. 2009;32:398-403
495. Ahn MH, Park S, Lee HB, Ramsey CM, Na R, Kim SO, et al. Suicide in cancer patients within the first year of diagnosis. *Psychooncology*. 2015;24:601-7. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/pon.3705?download=true>
496. Chiu CC, Lee KT, Wang JJ, Sun DP, Lee HH, Shi HY. Health-Related Quality of Life before and after Surgical Resection of Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018;19:65-72. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5844638/pdf/APJCP-19-65.pdf>
497. Shun SC, Chen CH, Sheu JC, Liang JD, Yang JC, Lai YH. Quality of life and its associated factors in patients with hepatocellular carcinoma receiving one course of transarterial chemoembolization treatment: a longitudinal study. *Oncologist*. 2012;17:732-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3360913/pdf/onc732.pdf>
498. Shun SC, Lai YH, Hung H, Chen CH, Liang JD, Chou YJ. The Role of Age in Change in Unmet Supportive Care Needs in Hepatocellular Carcinoma Patients During Transition From Hospital to Home. *Cancer Nurs*. 2017;40:245-254
499. Wang ZX, Liu SL, Sun CH, Wang Q. Psychological intervention reduces postembolization pain during hepatic arterial chemoembolization therapy: a complementary approach to drug analgesia. *World J Gastroenterol*. 2008;14:931-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2687062/pdf/WJG-14-931.pdf>
500. Sanson-Fisher R, Girgis A, Boyes A, Bonevski B, Burton L, Cook P. The unmet supportive care needs of patients with cancer Supportive Care Review Group. *Cancer*. 2000;88:226-37. URL: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/%28SICI%291097-0142%2820000101%2988%3A1%3C226%3A%3AAID-CNCR30%3E3.0.CO%3B2-P?download=true>
501. Kleeberg UR, Tews JT, Ruprecht T, Höing M, Kuhlmann A, Runge C. Patient satisfaction and quality of life in cancer outpatients: results of the PASQOC study. *Support Care Cancer*. 2005;13:303-10. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00520-004-0727-x.pdf>
502. Fallowfield L, Jenkins V. Communicating sad, bad, and difficult news in medicine. *Lancet*. 2004;363:312-9
503. Ong LM, Visser MR, Lammes FB, de Haes JC. Doctor-patient communication and cancer patients' quality of life and satisfaction. *Patient Educ Couns*. 2000;41:145-56
504. de Haes H, Teunissen S. Communication in palliative care: a review of recent literature. *Curr Opin Oncol*. 2005;17:345-50
505. Fukui S, Ogawa K, Ohtsuka M, Fukui N. A randomized study assessing the efficacy of communication skill training on patients' psychologic distress and coping: nurses' communication with patients just after being diagnosed with cancer. *Cancer*. 2008;113:1462-70. URL: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/cncr.23710?download=true>

506. Razavi D, Merckaert I, Marchal S, Libert Y, Conrard S, Boniver J, et al. How to optimize physicians' communication skills in cancer care: results of a randomized study assessing the usefulness of posttraining consolidation workshops. *J Clin Oncol*. 2003;21:3141-9
507. Lienard A, Merckaert I, Libert Y, Delvaux N, Marchal S, Boniver J, et al. Factors that influence cancer patients' and relatives' anxiety following a three-person medical consultation: impact of a communication skills training program for physicians. *Psychooncology*. 2008;17:488-96. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/pon.1262?download=true>
508. Edwards A, Elwyn G. Inside the black box of shared decision making: distinguishing between the process of involvement and who makes the decision. *Health Expect*. 2006;9:307-20. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5060371/pdf/HEX-9-307.pdf>
509. Butow P, Juraskova I, Chang S, Lopez AL, Brown R, Bernhard J. Shared decision making coding systems: how do they compare in the oncology context?. *Patient Educ Couns*. 2010;78:261-8
510. Gordon EJ, Bergeron A, McNatt G, Friedewald J, Abecassis MM, Wolf MS. Are informed consent forms for organ transplantation and donation too difficult to read?. *Clin Transplant*. 2012;26:275-83. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/j.1399-0012.2011.01480.x?download=true>
511. Volk ML, Tocco RS, Pelletier SJ, Zikmund-Fisher BJ, Lok AS. Patient decision making about organ quality in liver transplantation. *Liver Transpl*. 2011;17:1387-93. URL: [https://deepblue.lib.umich.edu/bitstream/handle/2027.42/88081/22437\\_ftp.pdf?sequence=1](https://deepblue.lib.umich.edu/bitstream/handle/2027.42/88081/22437_ftp.pdf?sequence=1)
512. Rodrigue JR, Hanto DW, Curry MP. Patients' expectations and success criteria for liver transplantation. *Liver Transpl*. 2011;17:1309-17. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/lt.22355?download=true>
513. Butow PN, Tattersall MH, Goldstein D. Communication with cancer patients in culturally diverse societies. *Ann N Y Acad Sci*. 1997;809:317-29. URL: <https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/j.1749-6632.1997.tb48095.x?download=true>
514. Dowsett SM, Saul JL, Butow PN, Dunn SM, Boyer MJ, Findlow R, et al. Communication styles in the cancer consultation: preferences for a patient-centred approach. *Psychooncology*. 2000;9:147-56. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/%28SICI%291099-1611%28200003%04%299%3A2%3C147%3A%3AAID-PON443%3E3.0.CO%3B2-X?download=true>
515. Epstein RM. Making communication research matter: what do patients notice, what do patients want, and what do patients need?. *Patient Educ Couns*. 2006;60:272-8
516. Zachariae R, Pedersen CG, Jensen AB, Ehrnrooth E, Rossen PB, von der Maase H. Association of perceived physician communication style with patient satisfaction, distress, cancer-related self-efficacy, and perceived control over the disease. *Br J Cancer*. 2003;88:658-65. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2376357/pdf/88-6600798a.pdf>
517. Strasser F, Palmer JL, Willey J, Shen L, Shin K, Sivesind D, et al. Impact of physician sitting versus standing during inpatient oncology consultations: patients' preference and perception of compassion and duration A randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manage*. 2005;29:489-97
518. Fogarty LA, Curbow BA, Wingard JR, McDonnell K, Somerfield MR. Can 40 seconds of compassion reduce patient anxiety?. *J Clin Oncol*. 1999;17:371-9
519. Atchison EA, Gridley G, Carreon JD, Leitzmann MF, McGlynn KA. Risk of cancer in a large cohort of US veterans with diabetes. *Int J Cancer*. 2011;128:635-43. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/ijc.25362?download=true>

520. de Valle MB, Björnsson E, Lindkvist B. Mortality and cancer risk related to primary sclerosing cholangitis in a Swedish population-based cohort. *Liver Int.* 2012;32:441-8. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/j.1478-3231.2011.02614.x?download=true>
521. El-Serag HB, Engels EA, Landgren O, Chiao E, Henderson L, Amaratunge HC, et al. Risk of hepatobiliary and pancreatic cancers after hepatitis C virus infection: A population-based study of US veterans. *Hepatology.* 2009;49:116-23. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/hep.22606?download=true>
522. Huang Y, You L, Xie W, Ning L, Lang J. Smoking and risk of cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8:100570-100581. URL: <https://www.oncotarget.com/article/20141/pdf/>
523. Jing W, Jin G, Zhou X, Zhou Y, Zhang Y, Shao C, et al. Diabetes mellitus and increased risk of cholangiocarcinoma: a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev.* 2012;21:24-31
524. Palmer WC, Patel T. Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol.* 2012;57:69-76. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3804834/pdf/nihms363811.pdf>
525. Wongjarupong N, Assavapongpaiboon B, Susantitaphong P, Cheungpasitporn W, Treeprasertsuk S, Rerknimitr R, et al. Non-alcoholic fatty liver disease as a risk factor for cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2017;17:149. URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5721586/pdf/12876\\_2017\\_Article\\_696.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5721586/pdf/12876_2017_Article_696.pdf)
526. Park JY, Hong SP, Kim YJ, Kim HJ, Kim HM, Cho JH, et al. Long-term follow up of gallbladder polyps. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24:219-22. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/j.1440-1746.2008.05689.x?download=true>
527. Nagaraja V, Eslick GD. Systematic review with meta-analysis: the relationship between chronic *Salmonella typhi* carrier status and gall-bladder cancer. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39:745-50. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/apt.12655?download=true>
528. Razumilava N, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Lancet.* 2014;383:2168-79. URL: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(13\)61903-0.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(13)61903-0.pdf)
529. Rizvi S, Khan SA, Hallemeier CL, Kelley RK, Gores GJ. Cholangiocarcinoma - evolving concepts and therapeutic strategies. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15:95-111
530. Valle JW, Borbath I, Khan SA, Huguet F, Gruenberger T, Arnold D. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27:v28-v37. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27664259/>
531. Rizvi S, Gores GJ. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Gastroenterology.* 2013;145:1215-29. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3862291/pdf/nihms535439.pdf>
532. Kamsa-ard S, Kamsa-ard S, Luvira V, Suwanrungruang K, Vatanasapt P, Wiangnon S. Risk Factors for Cholangiocarcinoma in Thailand: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018;19:605-614. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5980830/pdf/APJCP-19-605.pdf>
533. Qian MB, Utzinger J, Keiser J, Zhou XN. Clonorchiasis. *Lancet.* 2016;387:800-10
534. Qian MB, Zhou XN. Global burden of cancers attributable to liver flukes. *Lancet Glob Health.* 2017;5:e139
535. You MS, Lee SH, Kang J, Choi YH, Choi JH, Shin BS, et al. Natural Course and Risk of Cholangiocarcinoma in Patients with Recurrent Pyogenic Cholangitis: A Retrospective Cohort Study. *Gut*

- Liver. 2019;13:373-379. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6529165/pdf/gnl-13-373.pdf>
536. Ten Hove A, de Meijer VE, Hulscher JBF, de Kleine RHJ. Meta-analysis of risk of developing malignancy in congenital choledochal malformation. *Br J Surg*. 2018;105:482-490. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5900735/pdf/BJs-105-482.pdf>
537. Fahrner R, Dennler SG, Inderbitzin D. Risk of malignancy in Caroli disease and syndrome: A systematic review. *World J Gastroenterol*. 2020;26:4718-4728. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7445861/pdf/WJG-26-4718.pdf>
538. Claessen MM, Vlegaar FP, Tytgat KM, Siersema PD, van Buuren HR. High lifetime risk of cancer in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2009;50:158-64
539. Tyson GL, El-Serag HB. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology*. 2011;54:173-84. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/hep.24351?download=true>
540. McGee EE, Jackson SS, Petrick JL, Van Dyke AL, Adami HO, Albanes D, et al. Smoking, Alcohol, and Biliary Tract Cancer Risk: A Pooling Project of 26 Prospective Studies. *J Natl Cancer Inst*. 2019;111:1263-1278. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6910180/pdf/djz103.pdf>
541. Clements O, Eliahoo J, Kim JU, Taylor-Robinson SD, Khan SA. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2020;72:95-103
542. Schmidt MA, Marcano-Bonilla L, Roberts LR. Gallbladder cancer: epidemiology and genetic risk associations. *Chin Clin Oncol*. 2019;8:31. URL: <http://cco.amegroups.com/article/view/28517/25064>
543. Rawla P, Sunkara T, Thandra KC, Barsouk A. Epidemiology of gallbladder cancer. *Clin Exp Hepatol*. 2019;5:93-102. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6728871/pdf/CEH-5-36699.pdf>
544. Kratzer W, Schmid A, Akinli AS, Thiel R, Mason RA, Schuler A, et al. [Gallbladder polyps: prevalence and risk factors]. *Ultraschall Med*. 2011;32 Suppl 1:S68-73. URL: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0029-1245265.pdf>
545. Schnelldorfer T. Porcelain gallbladder: a benign process or concern for malignancy?. *J Gastrointest Surg*. 2013;17:1161-8. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11605-013-2170-0.pdf>
546. DesJardins H, Duy L, Scheirey C, Schnelldorfer T. Porcelain Gallbladder: Is Observation a Safe Option in Select Populations?. *J Am Coll Surg*. 2018;226:1064-1069. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1072751518301571?via%3Dihub>
547. Patel S, Roa JC, Tapia O, Dursun N, Bagci P, Basturk O, et al. Hyalinizing cholecystitis and associated carcinomas: clinicopathologic analysis of a distinctive variant of cholecystitis with porcelain-like features and accompanying diagnostically challenging carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2011;35:1104-13
548. Gutt C, Jansen C, Barreiros AP, Götze TO, Stokes CS, Jansen PL, et al. [Updated S3-Guideline for Prophylaxis, Diagnosis and Treatment of Gallstones German Society for Digestive and Metabolic Diseases (DGVS) and German Society for Surgery of the Alimentary Tract (DGAV) - AWMF Registry 021/008]. *Z Gastroenterol*. 2018;56:912-966. URL: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/a-0644-2972.pdf>

549. Eaton JE, Thackeray EW, Lindor KD. Likelihood of malignancy in gallbladder polyps and outcomes following cholecystectomy in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:431-9
550. [Practice guideline autoimmune liver diseases - AWMF-Reg No 021-27]. *Z Gastroenterol.* 2017;55:1135-1226. URL: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0043-120199>
551. Wiles R, Thoeni RF, Barbu ST, Vashist YK, Rafaelsen SR, Dewhurst C, et al. Management and follow-up of gallbladder polyps : Joint guidelines between the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR), European Association for Endoscopic Surgery and other Interventional Techniques (EAES), International Society of Digestive Surgery - European Federation (EFISDS) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). *Eur Radiol.* 2017;27:3856-3866. URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5544788/pdf/330\\_2017\\_Article\\_4742.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5544788/pdf/330_2017_Article_4742.pdf)
552. Fung BM, Lindor KD, Tabibian JH. Cancer risk in primary sclerosing cholangitis: Epidemiology, prevention, and surveillance strategies. *World J Gastroenterol.* 2019;25:659-671. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6378537/pdf/WJG-25-659.pdf>
553. Charatchoenwiththaya P, Enders FB, Halling KC, Lindor KD. Utility of serum tumor markers, imaging, and biliary cytology for detecting cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 2008;48:1106-17. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/hep.22441?download=true>
554. Naitoh I, Nakazawa T, Kato A, Hayashi K, Miyabe K, Shimizu S, et al. Predictive factors for positive diagnosis of malignant biliary strictures by transpapillary brush cytology and forceps biopsy. *J Dig Dis.* 2016;17:44-51. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1751-2980.12311>
555. Navaneethan U, Njei B, Lourdasamy V, Konjeti R, Vargo JJ, Parsi MA. Comparative effectiveness of biliary brush cytology and intraductal biopsy for detection of malignant biliary strictures: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2015;81:168-76. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4824293/pdf/nihms773255.pdf>
556. Klimstra DS LA. Tumors of the gallbladder and extrahepatic bile ducts. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board WHO-Classification of Tumours (5th ed.) Digestive System Tumours. International Agency for Research on Cancer. Lyon 2019;265-294
557. Moeini A, Sia D, Zhang Z, Camprecios G, Stueck A, Dong H, et al. Mixed hepatocellular cholangiocarcinoma tumors: Cholangiolocellular carcinoma is a distinct molecular entity. *J Hepatol.* 2017;66:952-961
558. Paradis V SP. Other tumours of the digestive system. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board WHO-Classification of Tumours (5th ed.) Digestive System Tumours. International Agency for Research on Cancer. Lyon 2019;499-510
559. C W. TNM-Klassifikation maligner Tumoren (8 Auflage, korrigierter Nachdruck). Wiley-VCH, Weinheim. 2020
560. Wagner G HP. Organspezifische Tumordokumentation – Prinzipien und Verschlüsselungsanweisungen für Klinik und Praxis. Online-version: deutsche Krebsgesellschaft. Frankfurt (Main). 1995
561. Khuntikeo N, Chamadol N, Yongvanit P, Loilome W, Namwat N, Sithithaworn P, et al. Cohort profile: cholangiocarcinoma screening and care program (CASCAP). *BMC Cancer.* 2015;15:459. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26054405>

562. Li R, Zhang X, Ma KS, Li XW, Xia F, Zhong H, et al. Dynamic enhancing vascular pattern of intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma on contrast-enhanced ultrasound: the influence of chronic hepatitis and cirrhosis. *Abdom Imaging*. 2013;38:112-9. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00261-012-9854-x.pdf>
563. Xu HX, Chen LD, Liu LN, Zhang YF, Guo LH, Liu C. Contrast-enhanced ultrasound of intrahepatic cholangiocarcinoma: correlation with pathological examination. *Br J Radiol*. 2012;85:1029-37. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22374276>
564. Wildner D, Bernatik T, Greis C, Seitz K, Neurath MF, Strobel D. CEUS in hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocellular carcinoma in 320 patients - early or late washout matters: a subanalysis of the DEGUM multicenter trial. *Ultraschall Med*. 2015;36:132-9. URL: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0034-1399147.pdf>
565. Bach AM, Hann LE, Brown KT, Getrajdman GI, Herman SK, Fong Y, et al. Portal vein evaluation with US: comparison to angiography combined with CT arterial portography. *Radiology*. 1996;201:149-54. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8816536>
566. Wennmacker SZ, Lamberts MP, Di Martino M, Drenth JP, Gurusamy KS, van Laarhoven CJ. Trans-abdominal ultrasound and endoscopic ultrasound for diagnosis of gallbladder polyps. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;8:CD012233. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30109701>
567. Zhang Y, Uchida M, Abe T, Nishimura H, Hayabuchi N, Nakashima Y. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma: comparison of dynamic CT and dynamic MRI. *J Comput Assist Tomogr*. 1999;23:670-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10524843>
568. Johnson PT, Fishman EK. Routine use of precontrast and delayed acquisitions in abdominal CT: time for change. *Abdom Imaging*. 2013;38:215-23. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23132390>
569. Fabrega-Foster K, Ghasabeh MA, Pawlik TM, Kamel IR. Multimodality imaging of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2017;6:67-78. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28503554>
570. Valls C, Guma A, Puig I, Sanchez A, Andia E, Serrano T, et al. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma: CT evaluation. *Abdom Imaging*. 2000;25:490-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10931983>
571. Kim JH, Won HJ, Shin YM, Kim KA, Kim PN. Radiofrequency ablation for the treatment of primary intrahepatic cholangiocarcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;196:W205-9. URL: <https://www.ajronline.org/doi/pdfplus/10.2214/AJR.10.4937>
572. Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, Llovet JM, Park JW, Patel T, et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol*. 2014;60:1268-89. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24681130>
573. Jhaveri KS, Hosseini-Nik H. MRI of cholangiocarcinoma. *J Magn Reson Imaging*. 2015;42:1165-79. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25447417>
574. Murakami T, Nakamura H, Tsuda K, Ishida T, Tomoda K, Hori S, et al. Contrast-enhanced MR imaging of intrahepatic cholangiocarcinoma: pathologic correlation study. *J Magn Reson Imaging*. 1995;5:165-70. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7766977>
575. Hamrick-Turner J, Abbitt PL, Ros PR. Intrahepatic cholangiocarcinoma: MR appearance. *AJR Am J Roentgenol*. 1992;158:77-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1309221>

576. Fan ZM, Yamashita Y, Harada M, Baba Y, Yamamoto H, Matsukawa T, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: spin-echo and contrast-enhanced dynamic MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 1993;161:313-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8392787>
577. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24559750>
578. Chung YE, Kim MJ, Park YN, Choi JY, Pyo JY, Kim YC, et al. Varying appearances of cholangiocarcinoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2009;29:683-700. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19448110>
579. Park HJ, Kim YK, Park MJ, Lee WJ. Small intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma: target sign on diffusion-weighted imaging for differentiation from hepatocellular carcinoma. *Abdom Imaging*. 2013;38:793-801. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22829097>
580. Fattach HE, Dohan A, Guerrache Y, Dautry R, Boudiaf M, Hoeffel C, et al. Intrahepatic and hilar mass-forming cholangiocarcinoma: Qualitative and quantitative evaluation with diffusion-weighted MR imaging. *Eur J Radiol*. 2015;84:1444-1451. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26022518>
581. Navaneethan U, Njei B, Venkatesh PG, Lourdasamy V, Sanaka MR. Endoscopic ultrasound in the diagnosis of cholangiocarcinoma as the etiology of biliary strictures: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2015;3:209-15. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25169922>
582. Pahade JK, Juice D, Staib L, Israel G, Cornfeld D, Mitchell K, et al. Is there an added value of a hepatobiliary phase with gadoxetate disodium following conventional MRI with an extracellular gadolinium agent in a single imaging session for detection of primary hepatic malignancies?. *Abdom Radiol (NY)*. 2016;41:1270-84. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00261-016-0635-9.pdf>
583. Park HJ, Kim SH, Jang KM, Choi SY, Lee SJ, Choi D. The role of diffusion-weighted MR imaging for differentiating benign from malignant bile duct strictures. *Eur Radiol*. 2014;24:947-58. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24487774>
584. Lee J, Kim SH, Kang TW, Song KD, Choi D, Jang KT. Mass-forming Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Diffusion-weighted Imaging as a Preoperative Prognostic Marker. *Radiology*. 2016;281:119-28. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27115053>
585. Rupp C, Hippchen T, Bruckner T, Kloters-Plachky P, Schaible A, Koschny R, et al. Effect of scheduled endoscopic dilatation of dominant strictures on outcome in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut*. 2019;68:2170-2178. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30910856>
586. Zhang H, Zhu J, Ke F, Weng M, Wu X, Li M, et al. Radiological Imaging for Assessing the Resectability of Hilar Cholangiocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2015;2015:497942. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4569758/pdf/BMRI2015-497942.pdf>
587. Lamarca A, Barriuso J, Chander A, McNamara MG, Hubner RA, ÓReilly D, et al. (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography ((18)FDG-PET) for patients with biliary tract cancer: Systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2019;71:115-129
588. Feng ST, Wu L, Cai H, Chan T, Luo Y, Dong Z, et al. Cholangiocarcinoma: spectrum of appearances on Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging and the effect of biliary function on signal intensity. *BMC Cancer*. 2015;15:38. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25655565>
589. Kim SH, Lee CH, Kim BH, Kim WB, Yeom SK, Kim KA, et al. Typical and atypical imaging findings of intrahepatic cholangiocarcinoma using gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine

- pentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr.* 2012;36:704-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23192208>
590. Lamarca A, Barriuso J, Chander A, McNamara M, Hubner R, ÓReilly D, et al. *J Hepatol.* 2019;71(1):115-129. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30797051/>
591. Kiefer LS, Sekler J, Gückel B, Kraus MS, la Fougère C, Nikolaou K, et al. Impact of 18F-FDG-PET/CT on Clinical Management in Patients with Cholangiocellular Carcinoma. *BJR|Open.* 2021;3:20210008. URL: <https://doi.org/10.1259/bjro.20210008>
592. De Moura DTH, Moura EGH, Bernardo WM, De Moura ETH, Baraca FI, Kondo A, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography versus endoscopic ultrasound for tissue diagnosis of malignant biliary stricture: Systematic review and meta-analysis. *Endosc Ultrasound.* 2018;7:10-19. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5838722/pdf/EUS-7-10.pdf>
593. Heimbach JK, Sanchez W, Rosen CB, Gores GJ. Trans-peritoneal fine needle aspiration biopsy of hilar cholangiocarcinoma is associated with disease dissemination. *HPB (Oxford).* 2011;13:356-60. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21492336>
594. El Chafic AH, Dewitt J, Leblanc JK, El H, Cote G, House MG, et al. Impact of preoperative endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration on postoperative recurrence and survival in cholangiocarcinoma patients. *Endoscopy.* 2013;45:883-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24165813>
595. Korc P, Sherman S. ERCP tissue sampling. *Gastrointest Endosc.* 2016;84:557-71. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27156656>
596. Fogel EL, deBellis M, McHenry L, Watkins JL, Chappo J, Cramer H, et al. Effectiveness of a new long cytology brush in the evaluation of malignant biliary obstruction: a prospective study. *Gastrointest Endosc.* 2006;63:71-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16377319>
597. Shieh FK, Luong-Player A, Khara HS, Liu H, Lin F, Shellenberger MJ, et al. Improved endoscopic retrograde cholangiopancreatography brush increases diagnostic yield of malignant biliary strictures. *World J Gastrointest Endosc.* 2014;6:312-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25031790>
598. Glasbrenner B, Ardan M, Boeck W, Preclik G, Moller P, Adler G. Prospective evaluation of brush cytology of biliary strictures during endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Endoscopy.* 1999;31:712-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10604612>
599. Macken E, Drijkoningen M, Van Aken E, Van Steenberghe W. Brush cytology of ductal strictures during ERCP. *Acta Gastroenterol Belg.* 2000;63:254-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11189981>
600. Mansfield JC, Griffin SM, Wadehra V, Matthewson K. A prospective evaluation of cytology from biliary strictures. *Gut.* 1997;40:671-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9203949>
601. Trikudanathan G, Navaneethan U, Njei B, Vargo JJ, Parsi MA. Diagnostic yield of bile duct brushings for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2014;79:783-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24140129>
602. Draganov PV, Chauhan S, Wagh MS, Gupte AR, Lin T, Hou W, et al. Diagnostic accuracy of conventional and cholangioscopy-guided sampling of indeterminate biliary lesions at the time of ERCP: a prospective, long-term follow-up study. *Gastrointest Endosc.* 2012;75:347-53. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22248602>
603. Sugiyama M, Atomi Y, Wada N, Kuroda A, Muto T. Endoscopic transpapillary bile duct biopsy without sphincterotomy for diagnosing biliary strictures: a prospective comparative study with

- bile and brush cytology. *Am J Gastroenterol.* 1996;91:465-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8633492>
604. Jailwala J, Fogel EL, Sherman S, Gottlieb K, Flueckiger J, Bucksot LG, et al. Triple-tissue sampling at ERCP in malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc.* 2000;51:383-90. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10744806>
605. Hartman DJ, Slivka A, Giusto DA, Krasinskas AM. Tissue yield and diagnostic efficacy of fluoroscopic and cholangioscopic techniques to assess indeterminate biliary strictures. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:1042-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22677575>
606. Pugliese V, Conio M, Nicolo G, Saccomanno S, Gatteschi B. Endoscopic retrograde forceps biopsy and brush cytology of biliary strictures: a prospective study. *Gastrointest Endosc.* 1995;42:520-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8674921>
607. Kitajima Y, Ohara H, Nakazawa T, Ando T, Hayashi K, Takada H, et al. Usefulness of transpapillary bile duct brushing cytology and forceps biopsy for improved diagnosis in patients with biliary strictures. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22:1615-20. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17573833>
608. Navaneethan U, Hasan MK, Lourdasamy V, Njei B, Varadarajulu S, Hawes RH. Single-operator cholangioscopy and targeted biopsies in the diagnosis of indeterminate biliary strictures: a systematic review. *Gastrointest Endosc.* 2015;82:608-14 e2. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26071061>
609. Gerges C, Beyna T, Tang RSY, Bahin F, Lau JYW, van Geenen E, et al. Digital single-operator peroral cholangioscopy-guided biopsy versus ERCP-guided brushing for indeterminate biliary strictures: a prospective, randomized multicenter trial (with video). *Gastrointest Endosc.* 2019; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31778656>
610. Aabakken L, Karlsen TH, Albert J, Arvanitakis M, Chazouilleres O, Dumonceau JM, et al. Role of endoscopy in primary sclerosing cholangitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Guideline. *Endoscopy.* 2017;49:588-608. URL: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0043-107029.pdf>
611. Bagante F, Spolverato G, Weiss M, Alexandrescu S, Marques HP, Aldrighetti L, et al. Assessment of the Lymph Node Status in Patients Undergoing Liver Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma: the New Eighth Edition AJCC Staging System. *J Gastrointest Surg.* 2018;22:52-59. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11605-017-3426-x.pdf>
612. Bagante F, Spolverato G, Weiss M, Alexandrescu S, Marques HP, Aldrighetti L, et al. Surgical Management of Intrahepatic Cholangiocarcinoma in Patients with Cirrhosis: Impact of Lymphadenectomy on Peri-Operative Outcomes. *World J Surg.* 2018;42:2551-2560. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00268-017-4453-1.pdf>
613. Ebata T, Mizuno T, Yokoyama Y, Igami T, Sugawara G, Nagino M. Surgical resection for Bismuth type IV perihilar cholangiocarcinoma. *Br J Surg.* 2018;105:829-838. URL: <https://bjssjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/bjs.10556?download=true>
614. El-Diwanly R, Pawlik TM, Ejaz A. Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Surg Oncol Clin N Am.* 2019;28:587-599. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1055320719300444?via%3Dihub>
615. Lang H, Sotiropoulos GC, Sgourakis G, Schmitz KJ, Paul A, Hilgard P, et al. Operations for intrahepatic cholangiocarcinoma: single-institution experience of 158 patients. *J Am Coll Surg.* 2009;208:218-28

616. Schnitzbauer AA, Eberhard J, Bartsch F, Brunner SM, Ceyhan GO, Walter D, et al. The MEGNA Score and Preoperative Anemia are Major Prognostic Factors After Resection in the German Intrahepatic Cholangiocarcinoma Cohort. *Ann Surg Oncol*. 2020;27:1147-1155. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1245/s10434-019-07968-7.pdf>
617. Zhang XF, Bagante F, Chakedis J, Moris D, Beal EW, Weiss M, et al. Perioperative and Long-Term Outcome for Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Impact of Major Versus Minor Hepatectomy. *J Gastrointest Surg*. 2017;21:1841-1850. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11605-017-3499-6.pdf>
618. Bartsch F, Tripke V, Baumgart J, Hoppe-Lotichius M, Heinrich S, Lang H. Extended resection of intrahepatic cholangiocarcinoma: A retrospective single-center cohort study. *Int J Surg*. 2019;67:62-69. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1743919119301116?via%3Dihub>
619. Mizuno T, Ebata T, Nagino M. Advanced hilar cholangiocarcinoma: An aggressive surgical approach for the treatment of advanced hilar cholangiocarcinoma: Perioperative management, extended procedures, and multidisciplinary approaches. *Surg Oncol*. 2020;33:201-206. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0960740419302439?via%3Dihub>
620. Rassam F, Roos E, van Lienden KP, van Hooft JE, Klümpen HJ, van Tienhoven G, et al. Modern work-up and extended resection in perihilar cholangiocarcinoma: the AMC experience. *Langenbecks Arch Surg*. 2018;403:289-307. URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5986829/pdf/423\\_2018\\_Article\\_1649.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5986829/pdf/423_2018_Article_1649.pdf)
621. Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, Malik HZ, Prasad R, Mirza D, et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2019;20:663-673. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S147020451830915X?via%3Dihub>
622. Le Roy B, Gelli M, Pittau G, Allard MA, Pereira B, Serji B, et al. Neoadjuvant chemotherapy for initially unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Br J Surg*. 2018;105:839-847. URL: <https://bjssjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/bjs.10641?download=true>
623. Chang Y, Li Q, Wu Q, Chi L, Bi X, Zeng Q, et al. Impact of surgical strategies on the survival of gallbladder cancer patients: analysis of 715 cases. *World J Surg Oncol*. 2020;18:142. URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7320575/pdf/12957\\_2020\\_Article\\_1915.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7320575/pdf/12957_2020_Article_1915.pdf)
624. Coimbra FJF, Torres OJM, Alikhanov R, Agarwal A, Pessaux P, Fernandes ESM, et al. BRAZILIAN CONSENSUS ON INCIDENTAL GALLBLADDER CARCINOMA. *Arq Bras Cir Dig*. 2020;33:e1496. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7357549/pdf/0102-6720-abcd-33-01-e1496.pdf>
625. Sikora SS, Singh RK. Surgical strategies in patients with gallbladder cancer: nihilism to optimism. *J Surg Oncol*. 2006;93:670-81. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/jso.20535?download=true>
626. Søreide K, Guest RV, Harrison EM, Kendall TJ, Garden OJ, Wigmore SJ. Systematic review of management of incidental gallbladder cancer after cholecystectomy. *Br J Surg*. 2019;106:32-45. URL: <https://bjssjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/bjs.11035?download=true>
627. Benson AB, Abrams TA, Ben-Josef E, Bloomston PM, Botha JF, Clary BM, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: hepatobiliary cancers. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009;7:350-91. URL: <https://jnccn.org/downloadpdf/journals/jnccn/7/4/article-p350.pdf>

628. Yuza K, Sakata J, Prasoon P, Hirose Y, Ohashi T, Toge K, et al. Long-term outcomes of surgical resection for T1b gallbladder cancer: an institutional evaluation. *BMC Cancer*. 2020;20:20. URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6945689/pdf/12885\\_2019\\_Article\\_6507.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6945689/pdf/12885_2019_Article_6507.pdf)
629. Lee SE, Jang JY, Kim SW, Han HS, Kim HJ, Yun SS, et al. Surgical strategy for T1 gallbladder cancer: a nationwide multicenter survey in South Korea. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:3654-60. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1245/s10434-014-3527-7.pdf>
630. Bartsch F, Paschold M, Baumgart J, Hoppe-Lotichius M, Heinrich S, Lang H. Surgical Resection for Recurrent Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *World J Surg*. 2019;43:1105-1116. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00268-018-04876-x.pdf>
631. Spolverato G, Kim Y, Alexandrescu S, Marques HP, Lamelas J, Aldrighetti L, et al. Management and Outcomes of Patients with Recurrent Intrahepatic Cholangiocarcinoma Following Previous Curative-Intent Surgical Resection. *Ann Surg Oncol*. 2016;23:235-43. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1245/s10434-015-4642-9.pdf>
632. Seidensticker R, Seidensticker M, Doegen K, Mohnike K, Schütte K, Stübs P, et al. Extensive Use of Interventional Therapies Improves Survival in Unresectable or Recurrent Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016:8732521. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4758109/pdf/GRP2016-8732521.pdf>
633. Xu C, Li L, Xu W, Du C, Yang L, Tong J, et al. Ultrasound-guided percutaneous microwave ablation versus surgical resection for recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma: intermediate-term results. *Int J Hyperthermia*. 2019;36:351-358. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/02656736.2019.1571247?needAccess=true>
634. Zhang SJ, Hu P, Wang N, Shen Q, Sun AX, Kuang M, et al. Thermal ablation versus repeated hepatic resection for recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2013;20:3596-602. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1245/s10434-013-3035-1.pdf>
635. Amini N, Ejaz A, Spolverato G, Kim Y, Herman JM, Pawlik TM. Temporal trends in liver-directed therapy of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population-based analysis. *J Surg Oncol*. 2014;110:163-70. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24676600>
636. Butros SR, Shenoy-Bhangle A, Mueller PR, Arellano RS. Radiofrequency ablation of intrahepatic cholangiocarcinoma: feasibility, local tumor control, and long-term outcome. *Clin Imaging*. 2014;38:490-494. URL: [https://www.clinicalimaging.org/article/S0899-7071\(14\)00040-0/full-text](https://www.clinicalimaging.org/article/S0899-7071(14)00040-0/full-text)
637. Fu Y, Yang W, Wu W, Yan K, Xing BC, Chen MH. Radiofrequency ablation in the management of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. 2012;23:642-9. URL: [https://www.jvir.org/article/S1051-0443\(12\)00208-4/fulltext](https://www.jvir.org/article/S1051-0443(12)00208-4/fulltext)
638. Han K, Ko HK, Kim KW, Won HJ, Shin YM, Kim PN. Radiofrequency ablation in the treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: systematic review and meta-analysis. *J Vasc Interv Radiol*. 2015;26:943-8. URL: [https://www.jvir.org/article/S1051-0443\(15\)00250-X/fulltext](https://www.jvir.org/article/S1051-0443(15)00250-X/fulltext)
639. Kolarich AR, Shah JL, George TJ, Hughes SJ, Shaw CM, Geller BS, et al. Non-surgical management of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States, 2004-2015: an NCDB analysis. *J Gastrointest Oncol*. 2018;9:536-545. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6006029/pdf/jgo-09-03-536.pdf>
640. Takahashi EA, Kinsman KA, Schmit GD, Atwell TD, Schmitz JJ, Welch BT, et al. Thermal ablation of intrahepatic cholangiocarcinoma: Safety, efficacy, and factors affecting local tumor progression. *Abdom Radiol (NY)*. 2018;43:3487-3492. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00261-018-1656-3.pdf>

641. Kim JH, Won HJ, Shin YM, Kim PN, Lee SG, Hwang S. Radiofrequency ablation for recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma after curative resection. *Eur J Radiol.* 2011;80:e221-5. URL: [https://www.ejradiology.com/article/S0720-048X\(10\)00476-6/fulltext](https://www.ejradiology.com/article/S0720-048X(10)00476-6/fulltext)
642. Goldaracena N, Gorgen A, Sapisochin G. Current status of liver transplantation for cholangiocarcinoma. *Liver Transpl.* 2018;24:294-303
643. Facciuto ME, Singh MK, Lubezky N, Selim MA, Robinson D, Kim-Schluger L, et al. Tumors with intrahepatic bile duct differentiation in cirrhosis: implications on outcomes after liver transplantation. *Transplantation.* 2015;99:151-7
644. Vilchez V, Shah MB, Daily MF, Pena L, Tzeng CW, Davenport D, et al. Long-term outcome of patients undergoing liver transplantation for mixed hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma: an analysis of the UNOS database. *HPB (Oxford).* 2016;18:29-34. URL: [https://www.hpbonline.org/article/S1365-182X\(15\)00002-7/pdf](https://www.hpbonline.org/article/S1365-182X(15)00002-7/pdf)
645. Sapisochin G, de Lope CR, Gastaca M, de Urbina JO, López-Andujar R, Palacios F, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma or mixed hepatocellular-cholangiocarcinoma in patients undergoing liver transplantation: a Spanish matched cohort multicenter study. *Ann Surg.* 2014;259:944-52
646. Sapisochin G, Facciuto M, Rubbia-Brandt L, Marti J, Mehta N, Yao FY, et al. Liver transplantation for "very early" intrahepatic cholangiocarcinoma: International retrospective study supporting a prospective assessment. *Hepatology.* 2016;64:1178-88
647. Lunsford KE, Javle M, Heyne K, Shroff RT, Abdel-Wahab R, Gupta N, et al. Liver transplantation for locally advanced intrahepatic cholangiocarcinoma treated with neoadjuvant therapy: a prospective case-series. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3:337-348. URL: [https://www.thelancet.com/journals/langas/article/PIIS2468-1253\(18\)30045-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langas/article/PIIS2468-1253(18)30045-1/fulltext)
648. Becker NS, Rodriguez JA, Barshes NR, O'Mahony CA, Goss JA, Aloia TA. Outcomes analysis for 280 patients with cholangiocarcinoma treated with liver transplantation over an 18-year period. *J Gastrointest Surg.* 2008;12:117-22. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11605-007-0335-4.pdf>
649. Darwish Murad S, Kim WR, Harnois DM, Douglas DD, Burton J, Kulik LM, et al. Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by liver transplantation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers. *Gastroenterology.* 2012;143:88-98.e3; quiz e14. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3846443/pdf/nihms507180.pdf>
650. Rosen CB, Heimbach JK, Gores GJ. Surgery for cholangiocarcinoma: the role of liver transplantation. *HPB (Oxford).* 2008;10:186-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2504373/pdf/MHPB10-186.pdf>
651. Gulamhusein AF, Sanchez W. Liver transplantation in the management of perihilar cholangiocarcinoma. *Hepat Oncol.* 2015;2:409-421. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6095165/pdf/hep-02-409.pdf>
652. Ethun CG, Lopez-Aguilar AG, Anderson DJ, Adams AB, Fields RC, Doyle MB, et al. Transplantation Versus Resection for Hilar Cholangiocarcinoma: An Argument for Shifting Treatment Paradigms for Resectable Disease. *Ann Surg.* 2018;267:797-805. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6002861/pdf/nihms955692.pdf>
653. Mantel HT, Westerkamp AC, Adam R, Bennet WF, Seehofer D, Settmacher U, et al. Strict Selection Alone of Patients Undergoing Liver Transplantation for Hilar Cholangiocarcinoma Is Associated with Improved Survival. *PLoS One.* 2016;11:e0156127. URL: <https://air.unimi.it/retrieve/handle/2434/465540/799026/journal.pone.0156127.PDF>
654. Weber SM, Ribero D, O'Reilly EM, Kokudo N, Miyazaki M, Pawlik TM. Intrahepatic cholangiocarcinoma: expert consensus statement. *HPB (Oxford).* 2015;17:669-80

655. NCCN Guidelines® for Hepatobiliary Cancers Version 3. 2019
656. Ray CE, Edwards A, Smith MT, Leong S, Kondo K, Gipson M, et al. Metaanalysis of survival, complications, and imaging response following chemotherapy-based transarterial therapy in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Vasc Interv Radiol.* 2013;24:1218-26
657. Koch C, Franzke C, Bechstein WO, Schnitzbauer AA, Filmann N, Vogl T, et al. Poor Prognosis of Advanced Cholangiocarcinoma: Real-World Data from a Tertiary Referral Center. *Digestion.* 2019;1-8
658. Gusani NJ, Balaa FK, Steel JL, Geller DA, Marsh JW, Zajko AB, et al. Treatment of unresectable cholangiocarcinoma with gemcitabine-based transcatheter arterial chemoembolization (TACE): a single-institution experience. *J Gastrointest Surg.* 2008;12:129-37. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11605-007-0312-y.pdf>
659. Boehm LM, Jayakrishnan TT, Miura JT, Zacharias AJ, Johnston FM, Turaga KK, et al. Comparative effectiveness of hepatic artery based therapies for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Surg Oncol.* 2015;111:213-20. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jso.23781>
660. Kiefer MV, Albert M, McNally M, Robertson M, Sun W, Fraker D, et al. Chemoembolization of intrahepatic cholangiocarcinoma with cisplatin, doxorubicin, mitomycin C, ethiodol, and polyvinyl alcohol: a 2-center study. *Cancer.* 2011;117:1498-505. URL: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.25625>
661. Vogl TJ, Naguib NN, Nour-Eldin NE, Bechstein WO, Zeuzem S, Trojan J, et al. Transarterial chemoembolization in the treatment of patients with unresectable cholangiocarcinoma: Results and prognostic factors governing treatment success. *Int J Cancer.* 2012;131:733-40. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.26407>
662. Cucchetti A, Cappelli A, Mosconi C, Zhong JH, Cescon M, Pinna AD, et al. Improving patient selection for selective internal radiation therapy of intra-hepatic cholangiocarcinoma: A meta-regression study. *Liver Int.* 2017;37:1056-1064. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/liv.13382>
663. Gangi A, Shah J, Hatfield N, Smith J, Sweeney J, Choi J, et al. Intrahepatic Cholangiocarcinoma Treated with Transarterial Yttrium-90 Glass Microsphere Radioembolization: Results of a Single Institution Retrospective Study. *J Vasc Interv Radiol.* 2018;29:1101-1108. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1051044318310868?via%3Dihub>
664. Manceau V, Palard X, Rolland Y, Pracht M, Le Sourd S, Laffont S, et al. A MAA-based dosimetric study in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma treated with a combination of chemotherapy and (90)Y-loaded glass microsphere selective internal radiation therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45:1731-1741. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00259-018-3990-7.pdf>
665. Reimer P, Virarkar MK, Binnenhei M, Justinger M, Schön MR, Tatsch K. Prognostic Factors in Overall Survival of Patients with Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma Treated by Means of Yttrium-90 Radioembolization: Results in Therapy-Naïve Patients. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2018;41:744-752. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00270-017-1871-2.pdf>
666. Yang L, Shan J, Shan L, Saxena A, Bester L, Morris DL. Trans-arterial embolisation therapies for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review. *J Gastrointest Oncol.* 2015;6:570-88. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4570915/pdf/jgo-06-05-570.pdf>

667. Mosconi C, Solaini L, Vara G, Brandi N, Cappelli A, Modestino F, et al. Transarterial Chemoembolization and Radioembolization for Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma—a Systemic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2021;44(5):728-738. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33709272/>
668. Zhen Y, Liu B, Chang Z, Ren H, Liu Z, Zheng J. A pooled analysis of transarterial radioembolization with yttrium-90 microspheres for the treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Onco Targets Ther*. 2019;12:4489-4498. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31239717/>
669. Hyder O, Marsh JW, Salem R, Petre EN, Kalva S, Liapi E, et al. Intra-arterial therapy for advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol*. 2013;20:3779-86. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1245/s10434-013-3127-y.pdf>
670. Marquardt S, Kirstein MM, Brüning R, Zeile M, Ferrucci PF, Prevoo W, et al. Percutaneous hepatic perfusion (chemosaturation) with melphalan in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: European multicentre study on safety, short-term effects and survival. *Eur Radiol*. 2019;29:1882-1892. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00330-018-5729-z.pdf>
671. Edeline J, Toucheffeu Y, Guiu B, Farge O, Tougeron D, Baumgaertner I, et al. Radioembolization Plus Chemotherapy for First-line Treatment of Locally Advanced Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019;6:51-9. URL: [https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/articlepdf/2753557/jamaoncology\\_edeline\\_2019\\_oi\\_190074.pdf](https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/articlepdf/2753557/jamaoncology_edeline_2019_oi_190074.pdf)
672. Konstantinidis IT, Groot Koerkamp B, Do RK, Gönen M, Fong Y, Allen PJ, et al. Unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: Systemic plus hepatic arterial infusion chemotherapy is associated with longer survival in comparison with systemic chemotherapy alone. *Cancer*. 2016;122:758-65. URL: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/cncr.29824?download=true>
673. Al-Adra DP, Gill RS, Axford SJ, Shi X, Kneteman N, Liao SS. Treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma with yttrium-90 radioembolization: a systematic review and pooled analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41:120-7
674. Wronka KM, Grąt M, Stypułkowski J, Bik E, Patkowski W, Krawczyk M, et al. Relevance of Preoperative Hyperbilirubinemia in Patients Undergoing Hepatobiliary Resection for Hilar Cholangiocarcinoma. *J Clin Med*. 2019;8. URL: [https://res.mdpi.com/d\\_attachment/jcm/jcm-08-00458/article\\_deploy/jcm-08-00458.pdf](https://res.mdpi.com/d_attachment/jcm/jcm-08-00458/article_deploy/jcm-08-00458.pdf)
675. Al Mahjoub A, Menahem B, Fohlen A, Dupont B, Alves A, Launoy G, et al. Preoperative Biliary Drainage in Patients with Resectable Perihilar Cholangiocarcinoma: Is Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage Safer and More Effective than Endoscopic Biliary Drainage? A Meta-Analysis. *J Vasc Interv Radiol*. 2017;28:576-582
676. Hameed A, Pang T, Chiou J, Pleass H, Lam V, Hollands M, et al. Percutaneous vs endoscopic preoperative biliary drainage in hilar cholangiocarcinoma - a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)*. 2016;18:400-10. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4857062/pdf/main.pdf>
677. Coelen RJS, Roos E, Wiggers JK, Besselink MG, Buis CI, Busch ORC, et al. Endoscopic versus percutaneous biliary drainage in patients with resectable perihilar cholangiocarcinoma: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3:681-690. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2468125318302346?via%3Dihub>
678. Ba Y, Yue P, Leung JW, Wang H, Lin Y, Bai B, et al. Percutaneous transhepatic biliary drainage may be the preferred preoperative drainage method in hilar cholangiocarcinoma. *Endosc Int*

- Open. 2020;8:E203-e210. URL: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/a-0990-9114.pdf>
679. Maeda T, Ebata T, Yokoyama Y, Mizuno T, Yamaguchi J, Onoe S, et al. Preoperative course of patients undergoing endoscopic nasobiliary drainage during the management of resectable perihilar cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2019;26:341-347. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/jhbp.640?download=true>
680. Nakai Y, Yamamoto R, Matsuyama M, Sakai Y, Takayama Y, Ushio J, et al. Multicenter study of endoscopic preoperative biliary drainage for malignant hilar biliary obstruction: E-POD hilar study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018;33:1146-1153. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/jgh.14050?download=true>
681. Komaya K, Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Sugawara G, Mizuno T, et al. Verification of the oncologic inferiority of percutaneous biliary drainage to endoscopic drainage: A propensity score matching analysis of resectable perihilar cholangiocarcinoma. *Surgery.* 2017;161:394-404
682. Kim KM, Park JW, Lee JK, Lee KH, Lee KT, Shim SG. A Comparison of Preoperative Biliary Drainage Methods for Perihilar Cholangiocarcinoma: Endoscopic versus Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage. *Gut Liver.* 2015;9:791-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4625710/pdf/qnl-09-791.pdf>
683. Kennedy TJ, Yopp A, Qin Y, Zhao B, Guo P, Liu F, et al. Role of preoperative biliary drainage of liver remnant prior to extended liver resection for hilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford).* 2009;11:445-51. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2742615/pdf/hpb0011-0445.pdf>
684. Miura S, Kanno A, Fukase K, Tanaka Y, Matsumoto R, Nabeshima T, et al. Preoperative biliary drainage of the hepatic lobe to be resected does not affect liver hypertrophy after percutaneous transhepatic portal vein embolization. *Surg Endosc.* 2020;34:667-674. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00464-019-06813-y.pdf>
685. Hintze RE, Abou-Rebyeh H, Adler A, Veltzke-Schlieker W, Felix R, Wiedenmann B. Magnetic resonance cholangiopancreatography-guided unilateral endoscopic stent placement for Klatskin tumors. *Gastrointest Endosc.* 2001;53:40-6
686. Abraham NS, Barkun JS, Barkun AN. Palliation of malignant biliary obstruction: a prospective trial examining impact on quality of life. *Gastrointest Endosc.* 2002;56:835-41
687. Paik WH, Park YS, Hwang JH, Lee SH, Yoon CJ, Kang SG, et al. Palliative treatment with self-expandable metallic stents in patients with advanced type III or IV hilar cholangiocarcinoma: a percutaneous versus endoscopic approach. *Gastrointest Endosc.* 2009;69:55-62
688. Saluja SS, Gulati M, Garg PK, Pal H, Pal S, Sahni P, et al. Endoscopic or percutaneous biliary drainage for gallbladder cancer: a randomized trial and quality of life assessment. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:944-950.e3. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1542356508003418?via%3Dihub>
689. Schima W, Prokesch R, Osterreicher C, Thurnher S, Függer R, Schöfl R, et al. Biliary Wallstent endoprosthesis in malignant hilar obstruction: long-term results with regard to the type of obstruction. *Clin Radiol.* 1997;52:213-9
690. Uberoi R, Das N, Moss J, Robertson I. British Society of Interventional Radiology: Biliary Drainage and Stenting Registry (BDSR). *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2012;35:127-38. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00270-011-0103-4.pdf>
691. Smith AC, Dowsett JF, Russell RC, Hatfield AR, Cotton PB. Randomised trial of endoscopic stenting versus surgical bypass in malignant low bileduct obstruction. *Lancet.* 1994;344:1655-60

692. Speer AG, Cotton PB, Russell RC, Mason RR, Hatfield AR, Leung JW, et al. Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice. *Lancet*. 1987;2:57-62
693. Almadi MA, Barkun A, Martel M. Plastic vs Self-Expandable Metal Stents for Palliation in Malignant Biliary Obstruction: A Series of Meta-Analyses. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:260-273
694. Lee TH, Moon JH, Choi JH, Lee SH, Lee YN, Paik WH, et al. Prospective comparison of endoscopic bilateral stent-in-stent versus stent-by-stent deployment for inoperable advanced malignant hilar biliary stricture. *Gastrointest Endosc*. 2019;90:222-230. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0016510719301737?via%3Dihub>
695. Sharaiha RZ, Kumta NA, Desai AP, DeFilippis EM, Gabr M, Sarkisian AM, et al. Endoscopic ultrasound-guided biliary drainage versus percutaneous transhepatic biliary drainage: predictors of successful outcome in patients who fail endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Surg Endosc*. 2016;30:5500-5505. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00464-016-4913-y.pdf>
696. Paik WH, Lee TH, Park DH, Choi JH, Kim SO, Jang S, et al. EUS-Guided Biliary Drainage Versus ERCP for the Primary Palliation of Malignant Biliary Obstruction: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:987-997
697. Bang JY, Navaneethan U, Hasan M, Hawes R, Varadarajulu S. Stent placement by EUS or ERCP for primary biliary decompression in pancreatic cancer: a randomized trial (with videos). *Gastrointest Endosc*. 2018;88:9-17
698. Dumonceau JM, Tringali A, Papanikolaou IS, Blero D, Mangiavillano B, Schmidt A, et al. Endoscopic biliary stenting: indications, choice of stents, and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline - Updated October 2017. *Endoscopy*. 2018;50:910-930. URL: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/a-0659-9864.pdf>
699. Moole H, Dharmapuri S, Duvvuri A, Dharmapuri S, Boddireddy R, Moole V, et al. Endoscopic versus Percutaneous Biliary Drainage in Palliation of Advanced Malignant Hilar Obstruction: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2016;2016:4726078. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5014937/pdf/CJGH2016-4726078.pdf>
700. Zhao XQ, Dong JH, Jiang K, Huang XQ, Zhang WZ. Comparison of percutaneous transhepatic biliary drainage and endoscopic biliary drainage in the management of malignant biliary tract obstruction: a meta-analysis. *Dig Endosc*. 2015;27:137-45. URL: <https://online-library.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/den.12320?download=true>
701. Born P, Rösch T, Triptrap A, Frimberger E, Allescher HD, Ott R, et al. Long-term results of percutaneous transhepatic biliary drainage for benign and malignant bile duct strictures. *Scand J Gastroenterol*. 1998;33:544-9. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/00365529850172142?needAccess=true>
702. De Palma GD, Galloro G, Siciliano S, Iovino P, Catanzano C. Unilateral versus bilateral endoscopic hepatic duct drainage in patients with malignant hilar biliary obstruction: results of a prospective, randomized, and controlled study. *Gastrointest Endosc*. 2001;53:547-53
703. Chang WH, Kortan P, Haber GB. Outcome in patients with bifurcation tumors who undergo unilateral versus bilateral hepatic duct drainage. *Gastrointest Endosc*. 1998;47:354-62
704. Bulajic M, Panic N, Radunovic M, Scepanovic R, Perunovic R, Stevanovic P, et al. Clinical outcome in patients with hilar malignant strictures type II Bismuth-Corlette treated by minimally invasive unilateral versus bilateral endoscopic biliary drainage. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2012;11:209-14

705. Cheng JL, Bruno MJ, Bergman JJ, Rauws EA, Tytgat GN, Huibregtse K. Endoscopic palliation of patients with biliary obstruction caused by nonresectable hilar cholangiocarcinoma: efficacy of self-expandable metallic Wallstents. *Gastrointest Endosc.* 2002;56:33-9
706. Vienne A, Hobeika E, Gouya H, Lapidus N, Fritsch J, Choury AD, et al. Prediction of drainage effectiveness during endoscopic stenting of malignant hilar strictures: the role of liver volume assessment. *Gastrointest Endosc.* 2010;72:728-35
707. Rees J, Mytton J, Evison F, Mangat KS, Patel P, Trudgill N. The outcomes of biliary drainage by percutaneous transhepatic cholangiography for the palliation of malignant biliary obstruction in England between 2001 and 2014: a retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2020;10:e033576. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7045186/pdf/bmjopen-2019-033576.pdf>
708. Harvey PR, Baldwin S, Mytton J, Dosanjh A, Evison F, Patel P, et al. Higher volume providers are associated with improved outcomes following ERCP for the palliation of malignant biliary obstruction. *EClinicalMedicine.* 2020;18:100212. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6948226/pdf/main.pdf>
709. Tal AO, Vermehren J, Friedrich-Rust M, Bojunga J, Sarrazin C, Zeuzem S, et al. Intraductal endoscopic radiofrequency ablation for the treatment of hilar non-resectable malignant bile duct obstruction. *World J Gastrointest Endosc.* 2014;6:13-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3921441/pdf/WJGE-6-13.pdf>
710. Moole H, Tathireddy H, Dharmapuri S, Moole V, Boddireddy R, Yedama P, et al. Success of photodynamic therapy in palliating patients with nonresectable cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2017;23:1278-1288. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5323453/pdf/WJG-23-1278.pdf>
711. Zoepf T, Jakobs R, Rosenbaum A, Apel D, Arnold JC, Riemann JF. Photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid is not effective in bile duct cancer. *Gastrointest Endosc.* 2001;54:763-6
712. Ortner ME, Caca K, Berr F, Liebetruh J, Mansmann U, Huster D, et al. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. *Gastroenterology.* 2003;125:1355-63. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0016508503013623?via%3Dihub>
713. Zoepf T, Jakobs R, Arnold JC, Apel D, Riemann JF. Palliation of nonresectable bile duct cancer: improved survival after photodynamic therapy. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:2426-30
714. Pereira SP, Jitlal M, Duggan M, Lawrie E, Beare S, O'Donoghue P, et al. PHOTOSTENT-02: porfimer sodium photodynamic therapy plus stenting versus stenting alone in patients with locally advanced or metastatic biliary tract cancer. *ESMO Open.* 2018;3:e000379. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6069917/pdf/esmoopen-2018-000379.pdf>
715. Gonzalez-Carmona MA, Bolch M, Jansen C, Vogt A, Sampels M, Mohr RU, et al. Combined photodynamic therapy with systemic chemotherapy for unresectable cholangiocarcinoma. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49:437-447. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/apt.15050?download=true>
716. Wentrup R, Winkelmann N, Mitroshkin A, Prager M, Voderholzer W, Schachschal G, et al. Photodynamic Therapy Plus Chemotherapy Compared with Photodynamic Therapy Alone in Hilar Nonresectable Cholangiocarcinoma. *Gut Liver.* 2016;10:470-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4849702/pdf/gnl-10-470.pdf>
717. Strand DS, Cosgrove ND, Patrie JT, Cox DG, Bauer TW, Adams RB, et al. ERCP-directed radiofrequency ablation and photodynamic therapy are associated with comparable survival in the treatment of unresectable cholangiocarcinoma. *Gastrointest Endosc.* 2014;80:794-804

718. Dolak W, Schwaighofer H, Hellmich B, Stadler B, Spaun G, Plieschnegger W, et al. Photodynamic therapy with polyhematoporphyrin for malignant biliary obstruction: A nationwide retrospective study of 150 consecutive applications. *United European Gastroenterol J*. 2017;5:104-110. URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5384559/pdf/10.1177\\_2050640616654037.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5384559/pdf/10.1177_2050640616654037.pdf)
719. Kahaleh M, Mishra R, Shami VM, Northup PG, Berg CL, Bashlor P, et al. Unresectable cholangiocarcinoma: comparison of survival in biliary stenting alone versus stenting with photodynamic therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:290-7. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1542356507011469?via%3Dihub>
720. Ben-Josef E, Normolle D, Ensminger WD, Walker S, Tatro D, Ten Haken RK, et al. Phase II trial of high-dose conformal radiation therapy with concurrent hepatic artery floxuridine for unresectable intrahepatic malignancies. *J Clin Oncol*. 2005;23:8739-47
721. Brunner TB, Blanck O, Lewitzki V, Abbasi-Senger N, Momm F, Riesterer O, et al. Stereotactic body radiotherapy dose and its impact on local control and overall survival of patients for locally advanced intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma. *Radiother Oncol*. 2019;132:42-47. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0167814018336089?via%3Dihub>
722. Tao R, Krishnan S, Bhosale PR, Javle MM, Aloia TA, Shroff RT, et al. Ablative Radiotherapy Doses Lead to a Substantial Prolongation of Survival in Patients With Inoperable Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Retrospective Dose Response Analysis. *J Clin Oncol*. 2016;34:219-26. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4980564/pdf/JCO613778.pdf>
723. Lee J, Yoon WS, Koom WS, Rim CH. Efficacy of stereotactic body radiotherapy for unresectable or recurrent cholangiocarcinoma: a meta-analysis and systematic review. *Strahlenther Onkol*. 2019;195:93-102. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00066-018-1367-2.pdf>
724. Frakulli R, Buwenge M, Macchia G, Cammelli S, Deodato F, Cilla S, et al. Stereotactic body radiation therapy in cholangiocarcinoma: a systematic review. *Br J Radiol*. 2019;92:20180688. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6580923/pdf/bjr.20180688.pdf>
725. Barney BM, Olivier KR, Miller RC, Haddock MG. Clinical outcomes and toxicity using stereotactic body radiotherapy (SBRT) for advanced cholangiocarcinoma. *Radiat Oncol*. 2012;7:67. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3464963/pdf/1748-717X-7-67.pdf>
726. Tse RV, Hawkins M, Lockwood G, Kim JJ, Cummings B, Knox J, et al. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2008;26:657-64
727. Weiner AA, Olsen J, Ma D, Dyk P, DeWees T, Myerson RJ, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary hepatic malignancies - Report of a phase I/II institutional study. *Radiother Oncol*. 2016;121:79-85. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5543719/pdf/nihms872134.pdf>
728. Kopek N, Holt MI, Hansen AT, Høyer M. Stereotactic body radiotherapy for unresectable cholangiocarcinoma. *Radiother Oncol*. 2010;94:47-52
729. Schnapauff D, Denecke T, Grieser C, Colletini F, Seehofer D, Sinn M, et al. Computed tomography-guided interstitial HDR brachytherapy (CT-HDRBT) of the liver in patients with irresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012;35:581-7. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00270-011-0249-0.pdf>

730. Vogel A, Wege H, Caca K, Nashan B, Neumann U. The diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111:748-54. URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4239580/pdf/Dtsch\\_Arztebl\\_Int-111-0748.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4239580/pdf/Dtsch_Arztebl_Int-111-0748.pdf)
731. Horgan AM, Amir E, Walter T, Knox JJ. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2012;30:1934-40
732. Bridgewater J, Fletcher P, Palmer D, Malik H, Prasad R, Mirza D, et al. Long-Term Outcomes and Exploratory Analyses of the Randomized Phase III BILCAP Study. *J Clin Oncol.* 2022;40(18):2048-2057. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35316080/>
733. Edeline J, Bonnetain F, Phelip JM, Watelet J, Hammel P, Joly J, et al. Gemox versus surveillance following surgery of localized biliary tract cancer: Results of the PRODIGE 12-ACCORD 18 (UNICANCER GI) phase III trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2017;35:225-225. URL: [http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.4\\_suppl.225](http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.4_suppl.225)
734. Edeline J, Hirano S, Bertaut A, Konishi M, Benabdelghani M, Uesaka K, et al. Individual patient data meta-analysis of adjuvant gemcitabine-based chemotherapy for biliary tract cancer: combined analysis of the BCAT and PRODIGE-12 studies. *Eur J Cancer.* 2022;164:80-87. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35182925/>
735. Luvira V, Satitkarnmanee E, Pugkhem A, Kietpeerakool C, Lumbiganon P, Pattanittum P. Postoperative adjuvant chemotherapy for resectable cholangiocarcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;9(9):CD012814. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34515993/>
736. Oh D, Lee K, Lee D, Yoon J, Kim T, Bang J, et al. Gemcitabine and cisplatin plus durvalumab with or without tremelimumab in chemotherapy-naive patients with advanced biliary tract cancer: an open-label, single-centre, phase 2 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7(6):522-532. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35278356/>
737. Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthoney A, Maraveyas A, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med.* 2010;362:1273-81. URL: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0908721?articleTools=true>
738. Shroff RT, Javle MM, Xiao L, Kaseb AO, Varadhachary GR, Wolff RA, et al. Gemcitabine, Cisplatin, and nab-Paclitaxel for the Treatment of Advanced Biliary Tract Cancers: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019;5:824-830. URL: [https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/articlepdf/2730639/jamaoncology\\_shroff\\_2019\\_oi\\_190014.pdf](https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/articlepdf/2730639/jamaoncology_shroff_2019_oi_190014.pdf)
739. Shroff RT, Guthrie KA, Scott AJ, Borad MJ, Goff LW, Matin K, et al. SWOG 1815: A phase III randomized trial of gemcitabine, cisplatin, and nab-paclitaxel versus gemcitabine and cisplatin in newly diagnosed, advanced biliary tract cancers. *Journal of Clinical Oncology.* 2023;41:LBA490. URL: [https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.4\\_suppl.LBA490](https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.LBA490)
740. Markussen A, Jensen L, Diness L, Larsen F. Treatment of Patients with Advanced Biliary Tract Cancer with Either Oxaliplatin, Gemcitabine, and Capecitabine or Cisplatin and Gemcitabine-A Randomized Phase II Trial. *Cancers (Basel).* 2020;12(7): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32698410/>
741. Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A, Mizuno N, Ohkawa S, Funakoshi A, et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan. *Br J Cancer.* 2010;103:469-74. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2939781/pdf/6605779a.pdf>
742. Valle JW, Furuse J, Jitlal M, Beare S, Mizuno N, Wasan H, et al. Cisplatin and gemcitabine for advanced biliary tract cancer: a meta-analysis of two randomised trials. *Ann Oncol.* 2014;25:391-8

743. Park JO, Oh DY, Hsu C, Chen JS, Chen LT, Orlando M, et al. Gemcitabine Plus Cisplatin for Advanced Biliary Tract Cancer: A Systematic Review. *Cancer Res Treat.* 2015;47:343-61. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4509359/pdf/crt-2014-308.pdf>
744. Valle JW, Borbath I, Khan SA, Huguet F, Gruenberger T, Arnold D, et al. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27:v28-v37. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27664259>
745. Kelley R, Ueno M, Yoo C, Finn R, Furuse J, Ren Z, et al. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2023;: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37075781/>
746. Valle JW, Lamarca A, Goyal L, Barriuso J, Zhu AX. New Horizons for Precision Medicine in Biliary Tract Cancers. *Cancer Discov.* 2017;7:943-962. URL: <https://cancerdiscovery.aacrjournals.org/content/candisc/7/9/943.full.pdf>
747. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15:731-747. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6419506/pdf/nihms-1016874.pdf>
748. Solomon JP, Linkov I, Rosado A, Mullaney K, Rosen EY, Fosina D, et al. NTRK fusion detection across multiple assays and 33,997 cases: diagnostic implications and pitfalls. *Mod Pathol.* 2019; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31375766>
749. Ross JS, Wang K, Gay L, Al-Rohil R, Rand JV, Jones DM, et al. New routes to targeted therapy of intrahepatic cholangiocarcinomas revealed by next-generation sequencing. *Oncologist.* 2014;19:235-42. URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3958461/pdf/theoncologist\\_13352.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3958461/pdf/theoncologist_13352.pdf)
750. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med.* 2018;378:731-739. URL: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1714448?articleTools=true>
751. Oh DY, Bang YJ. HER2-targeted therapies - a role beyond breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31548601>
752. Neyaz A, Husain N, Gupta S, Kumari S, Arora A, Awasthi NP, et al. Investigation of targetable predictive and prognostic markers in gallbladder carcinoma. *J Gastrointest Oncol.* 2018;9:111-125. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5848045/pdf/jgo-09-01-111.pdf>
753. Javle M, Churi C, Kang HC, Shroff R, Janku F, Surapaneni R, et al. HER2/neu-directed therapy for biliary tract cancer. *J Hematol Oncol.* 2015;8:58. URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4469402/pdf/13045\\_2015\\_Article\\_155.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4469402/pdf/13045_2015_Article_155.pdf)
754. Czink E, Heining C, Weber TF, Lasitschka F, Schemmer P, Schirmacher P, et al. [Durable remission under dual HER2 blockade with Trastuzumab and Pertuzumab in a patient with metastatic gallbladder cancer]. *Z Gastroenterol.* 2016;54:426-30. URL: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0042-103498>
755. Javle M, Borad M, Azad N, Kurzrock R, Abou-Alfa G, George B, et al. Pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive, metastatic biliary tract cancer (MyPathway): a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol.* 2021;22(9):1290-1300. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34339623/>
756. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, Faris JE, Chau I, Blay JY, et al. Vemurafenib in Multiple Non-melanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med.* 2015;373:726-36. URL: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1502309?articleTools=true>

757. Salama AKS, Li SL, Macrae ER, Park JI, Mitchell EP, Zwiebel JA, et al. Dabrafenib and trametinib in patients with tumors with BRAF V600E/K mutations: Results from the molecular analysis for therapy choice (MATCH) Arm H. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37: URL:
758. Lavingia V, Fakhri M. Impressive response to dual BRAF and MEK inhibition in patients with BRAF mutant intrahepatic cholangiocarcinoma-2 case reports and a brief review. *J Gastrointest Oncol*. 2016;7:E98-e102. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5177579/pdf/jgo-07-06-E98.pdf>
759. Kocsis J, Árokshálási A, András C, Balogh I, Béres E, Déri J, et al. Combined dabrafenib and trametinib treatment in a case of chemotherapy-refractory extrahepatic BRAF V600E mutant cholangiocarcinoma: dramatic clinical and radiological response with a confusing synchronic new liver lesion. *J Gastrointest Oncol*. 2017;8:E32-e38. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5401859/pdf/jgo-08-02-E32.pdf>
760. Bunyatov T, Zhao A, Kovalenko J, Gurmikov B, Vishnevsky V. Personalised approach in combined treatment of cholangiocarcinoma: a case report of healing from cholangiocellular carcinoma at stage IV. *J Gastrointest Oncol*. 2019;10:815-820. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6657318/pdf/jgo-10-04-815.pdf>
761. Subbiah V, Lassen U, Élez E, Italiano A, Curigliano G, Javle M, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF. *Lancet Oncol*. 2020;21(9):1234-1243. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32818466/>
762. Abou-Alfa G, Sahai V, Hollebecque A, Vaccaro G, Melisi D, Al-Rajabi R, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(5):671-684. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32203698/>
763. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, Vaccaro G, Melisi D, Al-Rajabi R, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2020;21:671-684
764. Javle M, Roychowdhury S, Kelley R, Sadeghi S, Macarulla T, Weiss K, et al. Infigratinib (BGJ398) in previously treated patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma with FGFR2 fusions or rearrangements: mature results from a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(10):803-815. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34358484/>
765. Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A, Valle J, Morizane C, Karasic T, et al. Futibatinib for. *N Engl J Med*. 2023;388(3):228-239. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36652354/>
766. Mazzaferro V, El-Rayes BF, Droz Dit Busset M, Cotsoglou C, Harris WP, Damjanov N, et al. Derazantinib (ARQ 087) in advanced or inoperable FGFR2 gene fusion-positive intrahepatic cholangiocarcinoma. *Br J Cancer*. 2019;120:165-171. URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6342954/pdf/41416\\_2018\\_Article\\_334.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6342954/pdf/41416_2018_Article_334.pdf)
767. Bahleda R, Italiano A, Hierro C, Mita A, Cervantes A, Chan N, et al. Multicenter Phase I Study of Erdafitinib (JNJ-42756493), Oral Pan-Fibroblast Growth Factor Receptor Inhibitor, in Patients with Advanced or Refractory Solid Tumors. *Clin Cancer Res*. 2019;25:4888-4897. URL: <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/clincanres/25/16/4888.full.pdf>
768. Cleary J, Raghavan S, Wu Q, Li Y, Spurr L, Gupta H, et al. *Cancer Discov*. 2021;11(10):2488-2505. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33926920/>
769. Katoh M. Fibroblast growth factor receptors as treatment targets in clinical oncology. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30367139>

770. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Giacomo AMD, Jesus-Acosta AD, Delord J, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(19):2105. URL: <https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.19.02105>
771. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017;357:409-413. URL: <https://science.sciencemag.org/content/sci/357/6349/409.full.pdf>
772. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*. 2015;372:2509-20. URL: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1500596?articleTools=true>
773. Goepfert B, Roessler S, Renner M, Singer S, Mehrabi A, Vogel MN, et al. Mismatch repair deficiency is a rare but putative therapeutically relevant finding in non-liver fluke associated cholangiocarcinoma. *Br J Cancer*. 2019;120:109-114. URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6325153/pdf/41416\\_2018\\_Article\\_199.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6325153/pdf/41416_2018_Article_199.pdf)
774. Maio M, Ascierto P, Manzyuk L, Motola-Kuba D, Penel N, Cassier P, et al. Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study. *Ann Oncol*. 2022;33(9):929-938. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35680043/>
775. Zhu A, Macarulla T, Javle M, Kelley R, Lubner S, Adeva J, et al. Final Overall Survival Efficacy Results of Ivosidenib for Patients With Advanced Cholangiocarcinoma With IDH1 Mutation: The Phase 3 Randomized Clinical ClarIDHy Trial. *JAMA Oncol*. 2021;7(11):1669-1677. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34554208/>
776. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J, et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2020;21:796-807
777. Lamarca A, Palmer D, Wasan H, Ross P, Ma Y, Arora A, et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(5):690-701. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33798493/>
778. Choi I, Kim K, Lee J, Suh K, Kim J, Park J, et al. A randomised phase II study of oxaliplatin/5-FU (mFOLFOX) versus irinotecan/5-FU (mFOLFIRI) chemotherapy in locally advanced or metastatic biliary tract cancer refractory to first-line gemcitabine/cisplatin chemotherapy. *Eur J Cancer*. 2021;154:288-295. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34303267/>
779. Zheng Y, Tu X, Zhao P, Jiang W, Liu L, Tong Z, et al. A randomised phase II study of second-line XELIRI regimen versus irinotecan monotherapy in advanced biliary tract cancer patients progressed on gemcitabine and cisplatin. *Br J Cancer*. 2018;119(3):291-295. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29955136/>
780. Yoo C, Kim K, Jeong J, Kim I, Kang M, Cheon J, et al. Liposomal irinotecan plus fluorouracil and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin for metastatic biliary tract cancer after progression on gemcitabine plus cisplatin (NIFTY): a multicentre, open-label, randomised, phase 2b study. *Lancet Oncol*. 2021;; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34656226/>
781. Vogel A, Wenzel P, Folprecht G, Schütt P, Wege H, Kretschmar A, et al. 53MO Nal-IRI and 5-FU/LV compared to 5-FU/LV in patients with cholangio- and gallbladder carcinoma previously treated with gemcitabine-based therapies (NALIRICC – AIO-HEP-0116). *Annals of Oncology*. 2022;33:S563. URL: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.081>

782. Ramaswamy A, Ostwal V, Sharma A, Bhargava P, Srinivas S, Goel M, et al. Efficacy of Capecitabine Plus Irinotecan vs Irinotecan Monotherapy as Second-line Treatment in Patients With Advanced Gallbladder Cancer: A Multicenter Phase 2 Randomized Clinical Trial (GB-SELECT). *JAMA Oncol.* 2021;7(3):436-439. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33270098/>
783. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK. Entwicklung von leitlinienbasierten Qualitätsindikatoren Methodenpapier für das Leitlinienprogramm Onkologie, Version 21. 2017; URL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/methodik/informationen-zur-methodik/>
784. Ashoori N, Bamberg F, Paprottka P, Rentsch M, Kolligs FT, Siegert S, et al. Multimodality treatment for early-stage hepatocellular carcinoma: a bridging therapy for liver transplantation. *Digestion.* 2012;86:338-48
785. Boteon A, Boteon YL, Vinuela EF, Derosas C, Mergental H, Isaac JR, et al. The impact of transarterial chemoembolization induced complications on outcomes after liver transplantation: A propensity-matched study. *Clin Transplant.* 2018;32:e13255
786. Habibollahi P, Shamchi SP, Choi JM, Gade TP, Stavropoulos SW, Hunt SJ, et al. Association of Complete Radiologic and Pathologic Response following Locoregional Therapy before Liver Transplantation with Long-Term Outcomes of Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Study. *J Vasc Interv Radiol.* 2019;30:323-329. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S105104431831741X?via%3Dihub>
787. Lu DS, Yu NC, Raman SS, Lassman C, Tong MJ, Britten C, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation. *Hepatology.* 2005;41:1130-7
788. Nicolini A, Martinetti L, Crespi S, Maggioni M, Sangiovanni A. Transarterial chemoembolization with epirubicin-eluting beads versus transarterial embolization before liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol.* 2010;21:327-32
789. Sandow T, Pavlus J, Field D, Lacayo E, Cohen E, Lynskey G, et al. Bridging Hepatocellular Carcinoma to Transplant: Transarterial Chemoembolization Response, Tumor Biology, and Recurrence after Transplantation in a 12-Year Transplant Cohort. *J Vasc Interv Radiol.* 2019;30:995-1003
790. Tan CHN, Yu Y, Tan YRN, Lim BLK, Iyer SG, Madhavan K, et al. Bridging therapies to liver transplantation for hepatocellular carcinoma: A bridge to nowhere?. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2018;22:27-35
791. Werner JD, Frangakis C, Ruck JM, Hong K, Philosophie B, Cameron AM, et al. Neoadjuvant Transarterial Chemoembolization Improves Survival After Liver Transplant in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Exp Clin Transplant.* 2019;17:638-643
792. Sapisochin G, Barry A, Doherty M, Fischer S, Goldaracena N, Rosales R, et al. Stereotactic body radiotherapy vs TACE or RFA as a bridge to transplant in patients with hepatocellular carcinoma An intention-to-treat analysis. *J Hepatol.* 2017;67:92-99
793. Wang JH, Wang CC, Hung CH, Chen CL, Lu SN. Survival comparison between surgical resection and radiofrequency ablation for patients in BCLC very early/early stage hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012;56:412-8. URL: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(11\)00524-1/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(11)00524-1/fulltext)
794. Peng ZW, Lin XJ, Zhang YJ, Liang HH, Guo RP, Shi M, et al. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for the treatment of hepatocellular carcinomas 2 cm or smaller: a retrospective comparative study. *Radiology.* 2012;262:1022-33

795. Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M, Izumi N, Ichida T, Kudo M, et al. Comparison of resection and ablation for hepatocellular carcinoma: a cohort study based on a Japanese nationwide survey. *J Hepatol*. 2013;58:724-9. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016882781200877X?via%3Dihub>
796. Fang Y, Chen W, Liang X, Li D, Lou H, Chen R, et al. Comparison of long-term effectiveness and complications of radiofrequency ablation with hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29:193-200. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jgh.12441>
797. Miura JT, Johnston FM, Tsai S, Eastwood D, Banerjee A, Christians KK, et al. Surgical resection versus ablation for hepatocellular carcinoma  $\leq 3$  cm: a population-based analysis. *HPB (Oxford)*. 2015;17:896-901. URL: [https://www.hpbonline.org/article/S1365-182X\(15\)31122-9/pdf](https://www.hpbonline.org/article/S1365-182X(15)31122-9/pdf)
798. Zhang M, Ma H, Zhang J, He L, Ye X, Li X. Comparison of microwave ablation and hepatic resection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Onco Targets Ther*. 2017;10:4829-4839. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29042794/>
799. Zhang QB, Zhang XG, Jiang RD, Hu CX, Sun D, Ran L, et al. Microwave ablation versus hepatic resection for the treatment of hepatocellular carcinoma and oesophageal variceal bleeding in cirrhotic patients. *Int J Hyperthermia*. 2017;33:255-262. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/02656736.2016.1257824?needAccess=true>
800. Liu PH, Hsu CY, Hsia CY, Lee YH, Huang YH, Chiou YY, et al. Surgical Resection Versus Radiofrequency Ablation for Single Hepatocellular Carcinoma  $\leq 2$  cm in a Propensity Score Model. *Ann Surg*. 2016;263:538-45. URL: <https://www.ingentaconnect.com/content/wk/sla/2016/00000263/00000003/art00040;jsessionid=1n53m5b4ljd7b.x-ic-live-01>
801. Takayasu K, Arai S, Sakamoto M, Matsuyama Y, Kudo M, Kaneko S, et al. Impact of resection and ablation for single hypovascular hepatocellular carcinoma  $\leq 2$  cm analysed with propensity score weighting. *Liver Int*. 2018;38:484-493. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/liv.13670>
802. Hung HH, Chiou YY, Hsia CY, Su CW, Chou YH, Chiang JH, et al. Survival rates are comparable after radiofrequency ablation or surgery in patients with small hepatocellular carcinomas. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:79-86. URL: [https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(10\)00847-5/pdf](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(10)00847-5/pdf)
803. Ogihara M, Wong LL, Machi J. Radiofrequency ablation versus surgical resection for single nodule hepatocellular carcinoma: long-term outcomes. *HPB (Oxford)*. 2005;7:214-21
804. Lü MD, Kuang M, Liang LJ, Xie XY, Peng BG, Liu GJ, et al. [Surgical resection versus percutaneous thermal ablation for early-stage hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2006;86:801-5
805. Lupo L, Panzera P, Giannelli G, Memeo M, Gentile A, Memeo V. Single hepatocellular carcinoma ranging from 3 to 5 cm: radiofrequency ablation or resection?. *HPB (Oxford)*. 2007;9:429-34
806. Abu-Hilal M, Primrose JN, Casaril A, McPhail MJ, Pearce NW, Nicoli N. Surgical resection versus radiofrequency ablation in the treatment of small unifocal hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2008;12:1521-6
807. Tashiro H, Aikata H, Waki K, Amano H, Oshita A, Kobayashi T, et al. Treatment strategy for early hepatocellular carcinomas: comparison of radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization and surgical resection. *J Surg Oncol*. 2011;104:3-9
808. Kim JW, Shin SS, Kim JK, Choi SK, Heo SH, Lim HS, et al. Radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of single hepatocellular carcinoma of 2 to 5 cm in diameter: comparison with surgical resection. *Korean J Radiol*. 2013;14:626-35

809. Tang C, Shen J, Feng W, Bao Y, Dong X, Dai Y, et al. Combination Therapy of Radiofrequency Ablation and Transarterial Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e3754. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4902444/pdf/medi-95-e3754.pdf>
810. Bholee AK, Peng K, Zhou Z, Chen J, Xu L, Zhang Y, et al. Radiofrequency ablation combined with transarterial chemoembolization versus hepatectomy for patients with hepatocellular carcinoma within Milan criteria: a retrospective case-control study. *Clin Transl Oncol*. 2017;19:844-852
811. Pan T, Mu LW, Wu C, Wu XQ, Xie QK, Li XS, et al. Comparison of Combined Transcatheter Arterial Chemoembolization and CT-guided Radiofrequency Ablation with Surgical Resection in Patients with Hepatocellular Carcinoma within the Up-to-seven Criteria: A Multicenter Case-matched Study. *J Cancer*. 2017;8:3506-3513. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5687165/pdf/jcav08p3506.pdf>
812. Zhang R, Shen L, Zhao L, Guan Z, Chen Q, Li W. Combined transarterial chemoembolization and microwave ablation versus transarterial chemoembolization in BCLC stage B hepatocellular carcinoma. *Diagn Interv Radiol*. 2018;24:219-224. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6045511/pdf/dir-24-4-219.pdf>
813. Lin DY, Liaw YF, Lee TY, Lai CM. Hepatic arterial embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma--a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 1988;94:453-6. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0016508588904362?via%3Dihub>
814. Pelletier G, Roche A, Ink O, Anciaux ML, Derhy S, Rougier P, et al. A randomized trial of hepatic arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 1990;11:181-4
815. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 1995;332:1256-61. URL: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199505113321903?articleTools=true>
816. Bruix J, Llovet JM, Castells A, Montañá X, Brú C, Ayuso MC, et al. Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution. *Hepatology*. 1998;27:1578-83. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/hep.510270617?download=true>
817. Pelletier G, Ducreux M, Gay F, Luboinski M, Hagège H, Dao T, et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization: a multicenter randomized trial Groupe CHC. *J Hepatol*. 1998;29:129-34
818. Stefanini GF, Amorati P, Biselli M, Mucci F, Celi A, Arienti V, et al. Efficacy of transarterial targeted treatments on survival of patients with hepatocellular carcinoma An Italian experience. *Cancer*. 1995;75:2427-34. URL: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/1097-0142%2819950515%2975%3A10%3C2427%3A%3AAID-CNCR2820751007%3E3.0.CO%3B2-I?download=true>
819. Bronowicki JP, Vetter D, Dumas F, Boudjema K, Bader R, Weiss AM, et al. Transcatheter oily chemoembolization for hepatocellular carcinoma A 4-year study of 127 French patients. *Cancer*. 1994;74:16-24. URL: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/1097-0142%2819940701%2974%3A1%3C16%3A%3AAID-CNCR2820740105%3E3.0.CO%3B2-V?download=true>
820. Kim JH, Yoon HK, Kim SY, Kim KM, Ko GY, Gwon DI, et al. Transcatheter arterial chemoembolization vs chemoinfusion for unresectable hepatocellular carcinoma in patients with major

- portal vein thrombosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29:1291-8. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/j.1365-2036.2009.04016.x?download=true>
821. Herber S, Otto G, Schneider J, Manzl N, Kummer I, Kanzler S, et al. Transarterial chemoembolization (TACE) for inoperable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2007;30:1156-65. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00270-007-9032-7.pdf>
822. Chung GE, Lee JH, Kim HY, Hwang SY, Kim JS, Chung JW, et al. Transarterial chemoembolization can be safely performed in patients with hepatocellular carcinoma invading the main portal vein and may improve the overall survival. *Radiology.* 2011;258:627-34
823. Georgiades CS, Hong K, D'Angelo M, Geschwind JF. Safety and efficacy of transarterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol.* 2005;16:1653-9. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1051044307607933?via%3Dihub>
824. Okazaki M, Higashihara H, Koganemaru H, Ono H, Fujimitsu R, Nakamura T, et al. Transcatheter arterial embolization for inoperable hepatocellular carcinoma. *Jpn J Clin Radiol.* 1991;36:535-539
825. Sacco R, Bargellini I, Bertini M, Bozzi E, Romano A, Petruzzi P, et al. Conventional versus doxorubicin-eluting bead transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol.* 2011;22:1545-52
826. van Malenstein H, Maleux G, Vandecaveye V, Heye S, Laleman W, van Pelt J, et al. A randomized phase II study of drug-eluting beads versus transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Onkologie.* 2011;34:368-76. URL: <https://www.karger.com/Article/Pdf/329602>
827. Dhanasekaran R, Kooby DA, Staley CA, Kauh JS, Khanna V, Kim HS. Comparison of conventional transarterial chemoembolization (TACE) and chemoembolization with doxorubicin drug eluting beads (DEB) for unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *J Surg Oncol.* 2010;101:476-80. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/jso.21522?download=true>
828. Ferrer Puchol MD, la Parra C, Esteban E, Vaño M, Forment M, Vera A, et al. [Comparison of doxorubicin-eluting bead transarterial chemoembolization (DEB-TACE) with conventional transarterial chemoembolization (TACE) for the treatment of hepatocellular carcinoma]. *Radiologia.* 2011;53:246-53. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0033833810003449?via%3Dihub>
829. Wiggermann P, Sieron D, Brosche C, Brauer T, Scheer F, Platzek I, et al. Transarterial Chemoembolization of Child-A hepatocellular carcinoma: drug-eluting bead TACE (DEB TACE) vs TACE with cisplatin/lipiodol (cTACE). *Med Sci Monit.* 2011;17:Cr189-95. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3539521/pdf/medscimonit-17-4-cr189.pdf>
830. Song MJ, Chun HJ, Song DS, Kim HY, Yoo SH, Park CH, et al. Comparative study between doxorubicin-eluting beads and conventional transarterial chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012;57:1244-50
831. Megías Vericat JE, García Marcos R, López Briz E, Gómez Muñoz F, Ramos Ruiz J, Martínez Rodrigo JJ, et al. Trans-arterial chemoembolization with doxorubicin-eluting particles versus conventional trans-arterial chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma: A study of effectiveness, safety and costs. *Radiologia.* 2015;57:496-504. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0033833815000764?via%3Dihub>
832. Kloeckner R, Weinmann A, Prinz F, Pinto dos Santos D, Ruckes C, Dueber C, et al. Conventional transarterial chemoembolization versus drug-eluting bead transarterial chemoembolization for

- the treatment of hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer*. 2015;15:465. URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4460638/pdf/12885\\_2015\\_Article\\_1480.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4460638/pdf/12885_2015_Article_1480.pdf)
833. Facciorusso A, Mariani L, Sposito C, Spreafico C, Bongini M, Morosi C, et al. Drug-eluting beads versus conventional chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31:645-53. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/jgh.13147?download=true>
834. Baur J, Ritter CO, Germer CT, Klein I, Kickuth R, Steger U. Transarterial chemoembolization with drug-eluting beads versus conventional transarterial chemoembolization in locally advanced hepatocellular carcinoma. *Hepat Med*. 2016;8:69-74. URL: [https://www.dovepress.com/front\\_end/cr\\_data/cache/pdf/download\\_1615551010\\_604b5a224c25d/HMER-105395-transarterial-chemoembolization--tace--with-drug-eluting-bea\\_062016.pdf](https://www.dovepress.com/front_end/cr_data/cache/pdf/download_1615551010_604b5a224c25d/HMER-105395-transarterial-chemoembolization--tace--with-drug-eluting-bea_062016.pdf)
835. Gao S, Yang Z, Zheng Z, Yao J, Deng M, Xie H, et al. Doxorubicin-eluting bead versus conventional TACE for unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Hepatogastroenterology*. 2013;60:813-20
836. Huang K, Zhou Q, Wang R, Cheng D, Ma Y. Doxorubicin-eluting beads versus conventional transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29:920-5. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/jgh.12439?download=true>
837. Zhou X, Tang Z, Wang J, Lin P, Chen Z, Lv L, et al. Doxorubicin-eluting beads versus conventional transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7:3892-903
838. Zou JH, Zhang L, Ren ZG, Ye SL. Efficacy and safety of cTACE versus DEB-TACE in patients with hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Dig Dis*. 2016;17:510-517. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/1751-2980.12380?download=true>
839. Facciorusso A, Di Maso M, Muscatiello N. Drug-eluting beads versus conventional chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2016;48:571-7
840. Celotti A, Solaini L, Montori G, Coccolini F, Tognali D, Baiocchi G. Preoperative biliary drainage in hilar cholangiocarcinoma: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43:1628-1635
841. Ramanathan R, Borrebach J, Tohme S, Tsung A. Preoperative Biliary Drainage Is Associated with Increased Complications After Liver Resection for Proximal Cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2018;22:1950-1957. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11605-018-3861-3.pdf>
842. Cai Y, Tang Q, Xiong X, Li F, Ye H, Song P, et al. Preoperative biliary drainage versus direct surgery for perihilar cholangiocarcinoma: A retrospective study at a single center. *Biosci Trends*. 2017;11:319-325. URL: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/bst/11/3/11\\_2017.01107/\\_pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/bst/11/3/11_2017.01107/_pdf)
843. Farges O, Regimbeau JM, Fuks D, Le Treut YP, Cherqui D, Bachellier P, et al. Multicentre European study of preoperative biliary drainage for hilar cholangiocarcinoma. *Br J Surg*. 2013;100:274-83. URL: <https://bjssjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/bjs.8950?download=true>
844. Xiong JJ, Nunes QM, Huang W, Pathak S, Wei AL, Tan CL, et al. Preoperative biliary drainage in patients with hilar cholangiocarcinoma undergoing major hepatectomy. *World J Gastroenterol*. 2013;19:8731-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3870521/pdf/WJG-19-8731.pdf>

845. Wang L, Lin N, Xin F, Ke Q, Zeng Y, Liu J. A systematic review of the comparison of the incidence of seeding metastasis between endoscopic biliary drainage and percutaneous transhepatic biliary drainage for resectable malignant biliary obstruction. *World J Surg Oncol*. 2019;17:116. URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6612106/pdf/12957\\_2019\\_Article\\_1656.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6612106/pdf/12957_2019_Article_1656.pdf)
846. Kishi Y, Shimada K, Nara S, Esaki M, Kosuge T. The type of preoperative biliary drainage predicts short-term outcome after major hepatectomy. *Langenbecks Arch Surg*. 2016;401:503-11. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00423-016-1427-y.pdf>
847. Sangchan A, Kongkasame W, Pugkhem A, Jenwitheesuk K, Mairiang P. Efficacy of metal and plastic stents in unresectable complex hilar cholangiocarcinoma: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc*. 2012;76:93-9