

Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome

Version 4.0 – August 2023
AWMF-Registernummer: 032-053OL

Leitlinie (Kurzversion)

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 Juli 2022 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. Darüber hinaus 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 Pembrolizumab 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 6.1](#)

Inhaltsverzeichnis

Wesentliche Neuerungen	1
1 Informationen zu dieser Leitlinie.....	8
1.1 Herausgeber	8
1.2 Federführende Fachgesellschaft(en).....	8
1.3 Finanzierung der Leitlinie	8
1.4 Kontakt.....	8
1.5 Zitierweise	8
1.6 Besonderer Hinweis	9
1.7 Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie	9
1.8 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie	10
1.9 Zusammensetzung der Leitliniengruppe	11
1.9.1 Koordination.....	11
1.9.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.....	11
1.10 Abkürzungsverzeichnis	11
2 Einführung	13
2.1 Geltungsbereich und Zweck.....	13
2.1.1 Zielsetzung und Fragestellung	13
2.1.2 Adressaten	13
2.1.3 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	13
2.2 Grundlagen der Methodik.....	14
2.2.1 Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte.....	14
3 Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms	16
3.1 Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung	16
3.1.1 Risikofaktoren und Früherkennung	16
3.1.2 Prophylaktische und therapeutische Maßnahmen zur Reduktion des HCC-Risikos.....	18
3.1.2.1 Primäre Prävention.....	18
3.1.2.2 Sekundäre Prävention.....	18
3.1.2.3 Tertiäre Prävention.....	19

3.1.3	Vorsorgeuntersuchung.....	19
3.2	Histopathologische und molekulare Diagnostik.....	20
3.2.1	Typisierung des Hepatozellulären Karzinoms	20
3.2.2	Histopathologische Untersuchungen und Beurteilung eines Resektats oder einer Biopsie	20
3.2.3	Molekulare Diagnostik	21
3.3	Bildgebende Diagnostik.....	21
3.3.1	Anhand welcher Verfahren und Befunde kann ein HCC mittels Bildgebung diagnostiziert werden?.....	21
3.3.2	Bildgebende Verfahren zum Staging des HCC	22
3.3.3	Diagnostikalgorithmus.....	22
3.3.4	Staging Systeme (Clip, TNM, Okuda, BCLC etc.)	24
3.4	Operative und interventionelle Therapieverfahren	24
3.4.1	Operative Therapieverfahren	24
3.4.1.1	Lebertransplantation.....	24
3.4.1.1.1	Kontraindikationen für eine Lebertransplantation.....	26
3.4.1.1.2	Bridging–Therapie.....	26
3.4.1.1.3	Downstaging.....	27
3.4.1.1.4	Nachsorge nach Lebertransplantation	27
3.4.1.2	Resektion.....	27
3.4.1.2.1	Resektion beim Hepatozellulären Karzinom ohne Leberzirrhose.....	27
3.4.1.2.2	Nachsorge beim Hepatozellulären Karzinom ohne Leberzirrhose.....	27
3.4.1.2.3	Resektion beim Hepatozellulären Karzinom mit Leberzirrhose	28
3.4.1.2.4	Nachsorge nach Resektion beim Hepatozellulären Karzinom mit Leberzirrhose	28
3.4.2	Interventionelle Therapieverfahren	28
3.4.2.1	Perkutane Ablation.....	28
3.4.2.2	Transarterielle Chemoembolisation (TACE)	29
3.4.2.3	Transarterielle Radioembolisation (TARE)	29
3.4.3	Stereotaxie	30
3.4.4	Nachsorge und Erfolgskontrolle	30
3.4.5	Therapiealgorithmus.....	31
3.5	Systemtherapie	33
3.5.1	Substanzen mit einem Wirksamkeitsnachweis in Phase III Studien für die Systemtherapie des HCC	33
3.5.2	Medikamentöse Erstlinien–Therapie des HCC	33
3.5.3	Medikamentöse Therapie bei Leberzirrhose CHILD–Pugh B/C	34
3.5.4	Kombination von Systemtherapie mit lokoregionärer Therapie.....	34
3.5.5	Medikamentöse Therapie nach Versagen, Unverträglichkeit oder bei Kontraindikationen der Erstlinientherapie des HCC.....	34

3.5.6	Fibrolamelläres Karzinom.....	36
3.5.7	Kombinierte Hepato-Cholangiokarzinome (c(ombined) HCC/CCA).....	37
3.5.8	Adjuvante, perioperative oder neoadjuvante Therapie.....	37
3.5.9	Verlaufskontrollen unter Systemtherapie	37
3.5.10	HCC bei Kindern und Jugendlichen	38
3.6	Supportivtherapie des Hepatozellulären Karzinoms und der biliären Karzinome	38
3.6.1	Ernährung.....	38
3.6.2	Palliativmedizinische Behandlung beim HCC/CCA.....	38
3.6.3	Integration von Palliativversorgung	38
3.6.3.1	Zeitpunkt der Integration von Palliativversorgung beim HCC/CCA.....	39
3.6.4	Palliative Symptomkontrolle bei Patienten mit HCC/CCA.....	39
3.6.5	Rehabilitation, Sport- und Bewegungstherapie	39
3.6.6	Psychoonkologie.....	40
3.6.6.1	Patientenzentrierte Kommunikation, Information und Aufklärung	40
4	Diagnostik und Therapie der biliären Karzinome.....	41
4.1	Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung	41
4.1.1	Risikofaktoren	41
4.1.2	Prophylaktische und therapeutische Maßnahmen zur Reduktion des Risikos der Entstehung von biliären Karzinomen	42
4.1.3	Früherkennung	42
4.2	Histopathologische und molekulare Diagnostik.....	43
4.2.1	Typisierung und Staging von biliären Karzinomen	43
4.2.2	Zytologische und histopathologische Untersuchungen zur Diagnostik eines CCA, eines Gallenblasenkarzinoms	44
4.2.3	Molekulare Diagnostik	44
4.3	Bildgebende und endoskopische Diagnostik	46
4.3.1	Bildgebende und/oder endoskopische Untersuchungen zum Staging und zur Diagnosestellung eines biliären Karzinoms.....	46
4.3.2	Untersuchungsmethoden zur Darstellung der maximalen Ausbreitung des Tumors	46
4.3.3	Diagnostikalgorithmus.....	46
4.3.4	Endoskopische Diagnostik	48
4.4	Operative und interventionelle Therapieverfahren	49
4.4.1	Resektion	49
4.4.2	Lebertransplantation.....	49
4.4.3	Interventionelle Therapieverfahren	50
4.4.3.1	Perkutane Ablation.....	50

4.4.3.2	Intraarterielle Therapieverfahren.....	50
4.4.4	Endoskopische Therapieverfahren	50
4.4.4.1	Präoperative biliäre Drainagen.....	50
4.4.4.2	Palliative biliäre Drainage	50
4.4.4.3	Intraduktale lokoregionäre Therapieverfahren	51
4.4.5	Stereotaxie	51
4.4.6	Nachsorge	51
4.5	Systemtherapie	51
4.5.1	Adjuvante Therapie.....	51
4.5.2	Neoadjuvante Therapie primär resektabler Tumoren	52
4.5.3	Systemtherapie lokal fortgeschrittener Tumoren.....	52
4.5.4	Palliative Systemtherapie.....	52
4.5.4.1	Erstlinientherapie.....	52
4.5.5	Therapie nach Versagen der Erstlinientherapie	52
4.5.6	Verlaufskontrollen unter Systemtherapie	54
5	Qualitätsindikatoren	55
6	Anhang	59
6.1	Übersicht der Änderungen zur Version 4	59
6.2	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	65
6.2.1	Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.....	65
6.2.2	Koordination.....	68
6.2.3	Weitere Beteiligte (ohne Stimmrecht)	69
6.2.4	Arbeitsgruppen.....	69
6.2.5	Patientenbeteiligung	70
6.3	Grundlagen der Methodik	71
6.3.1	Schema der Evidenzgraduierung	71
6.3.2	Schema der Empfehlungsgraduierung	73
6.3.3	Statements	74
6.3.4	Expertenkonsens (EK)	74
7	Tabellenverzeichnis	75
8	Abbildungsverzeichnis	76
9	Literaturverzeichnis	77

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
www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.5 Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome, Kurzversion 4.0, 2023, AWMF-Registernummer: 032-053OL
<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hcc-und-biliaere-karzinome/>;
Zugriff am [tt.mm.jjjj]

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 Kurzversion der S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome“. Neben der Kurzversion wird es folgende ergänzende Dokumente zu dieser Leitlinie geben:

- Langversion 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/hcc-und-biliaere-karzinome/>)
- AWMF (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/032-053OL>)
- Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (<https://www.dgvs.de/wissen/leitlinien/leitlinien-dgvs/>)
- Guidelines International Network (<https://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>



iOS App



Android 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

Dr. Sabrina Groß

Ärztin in Weiterbildung Medizinische Klinik Universitätsklinikum Tübingen

1.9.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

In [Tabelle 25](#) sind die an der Leitlinienerstellung beteiligten medizinischen Fachgesellschaften und sonstigen Organisationen, deren mandatierte Vertreter /innen sowie beteiligte Patientenvertreterinnen und methodische Berater/innen aufgeführt.

Weiterführende Informationen zu den Funktionen der einzelnen Personen und der Zusammensetzung der Arbeitsgruppen können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

1.10 Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 1: Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
AFP	α -Fetoprotein
AG	Arbeitsgruppe
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
CCA	Cholangiokarzinom
CECT	Contrast-enhanced CT
CEUS	Kontrastverstärkte Sonographie
CT	Computertomographie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
EK	Expertenkonsens

Abkürzung	Erläuterung
ERC(P)	Endoskopische retrograde Cholangio(pankreatiko)graphie
GoR	Grade of Recommendation - Empfehlungsgrad
HCC	Hepatocellular carcinoma (Hepatozelluläres Karzinom)
iCCA	Intrahepatisches Cholangiokarzinom
LoE	Level of Evidence
mRECIST	modifizierte Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (Kriterien)
MWA	Mikrowellenablation
OL	Leitlinienprogramm Onkologie
pCCA	Perihiläres Cholangiokarzinom
PD	Progressive Disease
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
QI	Qualitätsindikator
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RFA	Radiofrequenzablation
SBRT	stereotaktische Bestrahlung
STIKO	ständige Impfkommission des Robert-Koch-Institut
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TARE	Transarterielle Radioembolisation
TNM	System zur Klassifikation der anatomischen Ausbreitung maligner Tumoren mit Primärtumor (T), regionären Lymphknoten (N) und Fernmetastasen (M)
UCSF	University of California, San Francisco
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 hepatobiliären 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 Allgemeinmedizinern 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 12 Monate gültig (August 2024). 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@leitlinienprogramm-onkologie.de

2.2 Grundlagen der Methodik

Die detaillierte methodische Vorgehensweise bei der Erstellung der Leitlinie ist im Leitlinienreport und im Evidenzbericht dargelegt. Diese Dokumente sind im Internet z. B. auf den Seiten des Leitlinienprogramms Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/analkarzinom/>) und den Seiten der AWMF (<http://www.awmf.org/>) frei verfügbar.

Die in den Empfehlungskästen aufgeführten Angaben zur Empfehlungsgraduierung (Empfehlungsgrad) sowie weitere methodische Erläuterungen sind in Kapitel 6.2.1 dargelegt.

2.2.1 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/hcc-und-biliaere-karzinome>) aufgeführt.

Der Umgang mit Interessenkonflikten wurde 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 Konsensuskonferenz 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 Konsensuskonferenz 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

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.1	Patienten mit einer Leberzirrhose haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines HCC.	ST	1	[1]
3.2	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.	B	2	[2]; [3]
3.3	Bei fortgeschrittener Fibrose sollte HCV-Patienten eine regelmäßige Früherkennung angeboten werden. NAFLD-Patienten mit fortgeschrittener Fibrose kann ein solches Screening ebenfalls angeboten werden.			EK
3.4	Patienten mit einer fortgeschrittenen Leberfibrose, unabhängig von der Ursache der Lebererkrankung, kann die Teilnahme an einer HCC-Früherkennung angeboten werden.			EK
3.5	Patienten mit akuter intermittierender Porphyrrie, Glykogenspeicherkrankheit, Morbus Gaucher und Tyrosinämie Typ I kann eine regelmäßige Früherkennung angeboten werden.			EK

Tabelle 2: HCC-Risikobewertung bei HCV, HBV, NASH und NAFLD

Erkrankungen		HCC-Risiko (jährliche Inzidenz)	Referenzen
HCV ohne Zirrhose SVR nach DAAD	Insgesamt	1,3 %	Kanwal 2020 [4]
	Regression der fortgeschrittenen Leberfibrose*	1,6 %	
	Keine fortgeschrittene Leberfibrose	0,4 %	
HCV-Zirrhose SVR nach DAAD	Insgesamt	2,3%	Kanwal 2020 [4]
	Persistierende fortgeschrittene Leberfibrose*	6,5%	
	Regression der fortgeschrittenen Leberfibrose*	1,9 %	
HBV	HBsAg-Trägerstatus**	0,03-0,07 %	Raffetti 2016 [5]
	Chronische HBV ohne Zirrhose (unbehandelt) **	0,12 %	Raffetti 2016 [5]
	Chronische HBV mit Zirrhose (unbehandelt) **	2,03 %	
	Chronische HBV ohne Zirrhose (behandelt)	0,01-1,4 %	Papatheodoridis 2015 [6]
	Chronische HBV mit Zirrhose (behandelt)	0,9-5,4 %	Papatheodoridis 2015 [6]
NASH	NASH mit Zirrhose und mit hohem FIB-4***	1,36 %	Kanwal 2018 [7]
	NASH mit Zirrhose und normalem FIB-4	0,48 %	Kanwal 2018 [7]
	NASH ohne Zirrhose und mit hohem FIB-4	0,04 %	Kanwal 2018 [7]
	NASH ohne Zirrhose und normalem FIB-4	0,004 %	Kanwal 2018 [7]
NAFLD	Ohne Leberfibrose	0,001 %	Simeone 2017 [8]
	Fortgeschrittene Leberfibrose	0,03 %	
	Zirrhose	0,6 %	
	Ohne Leberfibrose	0,07 %	Björkstam 2022 [9]

*Die Berechnung des FIB-4-Scores erfolgt anhand folgender Formel: $\text{Alter (Jahre)} \times \text{GOT (U/l)} / [\text{Thrombozytenzahl (109/l)} \times \sqrt{\text{GPT (U/l)}}]$. Das Risiko für eine fortgeschrittene (\geq Metavir F3) Leberfibrose wurde durch einen FIB-4-Score $> 3,25$ definiert; bei einem FIB-4-Score $< 1,45$ ist eine fortgeschrittene Leberfibrose unwahrscheinlich; bei einem FIB-4-Score zwischen 1,45-3,25 erfolgt zusätzlich die Bestimmung des APRI-Score ($\geq 1,5$: hohes Risiko; $< 1,5$: geringes Risiko) zur Risikobewertung.

**Daten für Europa.

*** definiert als ein FIB-4-Score $\geq 2,67$

3.1.2 Prophylaktische und therapeutische Maßnahmen zur Reduktion des HCC-Risikos

3.1.2.1 Primäre Prävention

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.6	<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"> • alle Säuglinge ab dem vollendeten 2. Lebensmonat, • alle Neugeborenen HBsAg-positiver Mütter oder von Müttern mit unbekanntem HBsAg-Status innerhalb von 12 Stunden, • alle noch nicht geimpften Kinder und Jugendlichen bis zum vollendeten 17. Lebensjahr, möglichst vor Beginn der Pubertät, • alle in der Indikationsliste der STIKO aufgeführten Personen mit erhöhtem Hepatitis-B-Risiko. 			EK

3.1.2.2 Sekundäre Prävention

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.7	Die Ursachen einer chronischen Lebererkrankung sollen, soweit möglich, behandelt werden, um eine Progression einschließlich der Entwicklung eines HCCs zu verhindern.			EK
3.8	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.			EK
3.9	Patienten mit chronischen Lebererkrankungen sollte der Konsum von Kaffee empfohlen werden.	B	2	[10]; [11]; [12]; [13]
3.10	Bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung und nichtinsulinabhängigem Diabetes mellitus sollte eine Behandlung mit Metformin geprüft werden, um das HCC-Risiko zu senken.			EK

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.11	Patienten mit chronischen Lebererkrankungen sollen keinen Alkohol trinken.			EK

3.1.2.3 Tertiäre Prävention

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.12	Patienten mit chronischer Hepatitis B-Virusinfektion und HCC sollte eine antivirale Therapie angeboten werden.			EK
3.13	Patienten mit chronischer Hepatitis C-Virusinfektion und HCC, bei denen eine kurativ intendierte Tumorbehandlung durchgeführt wird, soll eine DAAD-Behandlung angeboten werden.			EK

3.1.3 Vorsorgeuntersuchung

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.14	Patienten mit Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh A und B soll die Teilnahme an einer HCC-Früherkennung angeboten werden.	A	2	[14]
3.15	Patienten mit Leberzirrhose, die zur Lebertransplantation gelistet sind, soll die Teilnahme an einer HCC-Früherkennung angeboten werden.			EK
3.16	Im Rahmen der HCC-Früherkennung soll alle 6 Monate eine Ultraschalluntersuchung der Leber durchgeführt werden.	A	2	[14]; [15]; [16]
3.17	Die Früherkennung kann durch eine AFP-Bestimmung ergänzt werden.	0	1	[17]
3.18	Bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung sollte das Fibroestadium wiederholt erhoben werden, um das HCC-Risiko besser einzuschätzen.	B	3	[18]; [19]

3.2 Histopathologische und molekulare Diagnostik

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.19	Vor einer palliativen Therapie oder in der kurativen Situation bei unklarem Kontrastmittelverhalten in zwei unabhängigen Bildgebungen sollte ein bioptisches Verfahren eingesetzt werden.			EK

3.2.1 Typisierung des Hepatozellulären Karzinoms

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.20	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. Es sollte eine sichere Unterscheidung von Sonderformen des intrahepatischen Cholangiokarzinoms, Lebermetastasen und auch benignen Lebertumoren erfolgen.			EK

3.2.2 Histopathologische Untersuchungen und Beurteilung eines Resektats oder einer Biopsie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.21	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.			EK
3.22	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.			EK

3.2.3 Molekulare Diagnostik

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.23	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.			EK

3.3 Bildgebende Diagnostik

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

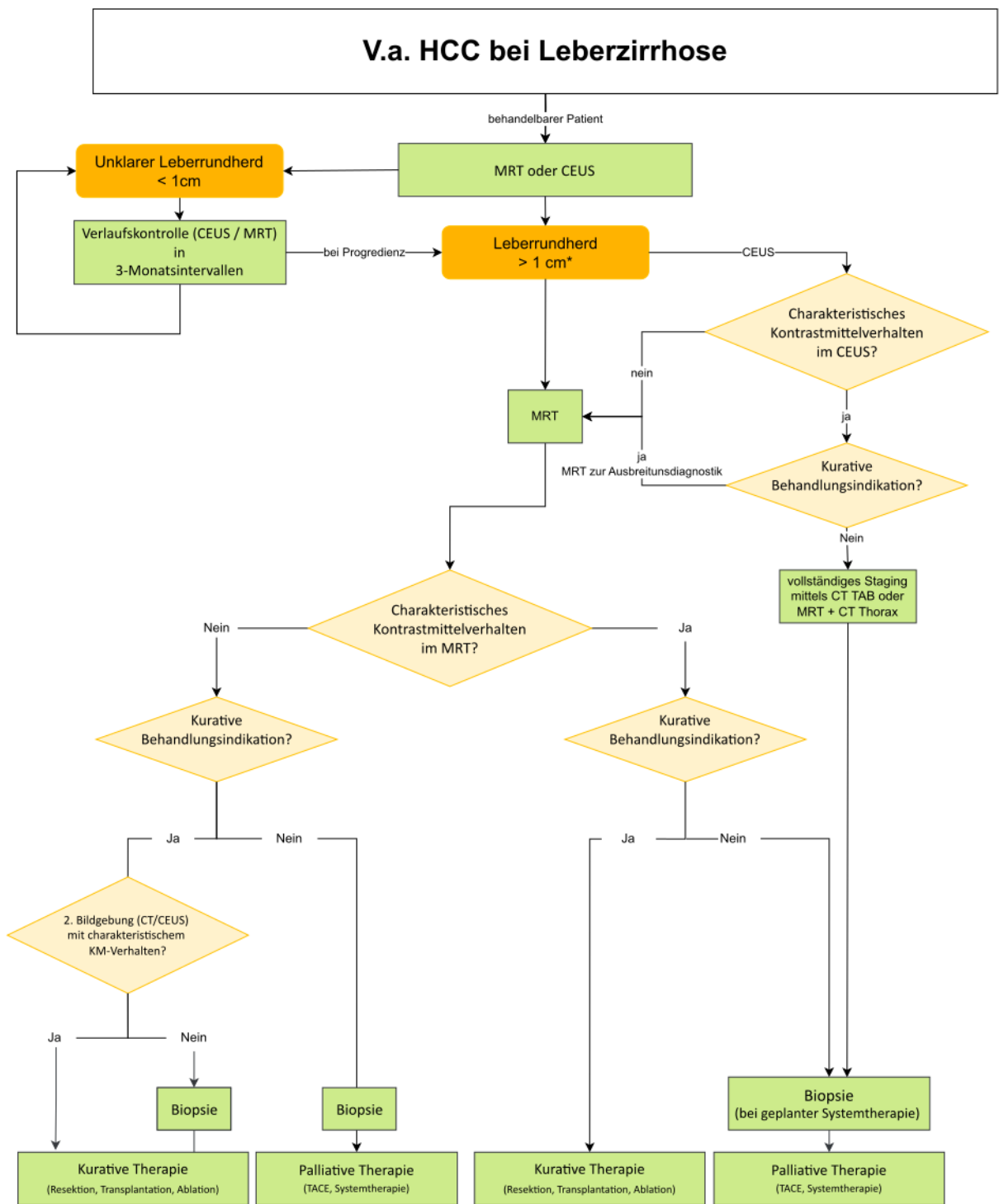
Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.24	Die Sonographie kann zur initialen Einschätzung im Risikokollektiv verwendet werden.			EK
3.25	Bildgebend soll das HCC in der zirrhotischen Leber anhand seiner typischen Kontrastmitteldynamik mit arterieller Hypervaskularisation und Auswaschen in der portalvenösen und venösen Phase im kontrastverstärkten MRT oder der Kontrastmittelsonographie (CEUS) diagnostiziert werden. Zur lokalen Ausbreitungsdiagnostik soll eine dynamische MRT erfolgen.	A	1	[20] ; [21] ; [22] ; [23] ; [24] ; [25]
3.26	Ein triphasisches CT und/oder CEUS sollte bei unklarem MRT-Befund oder Kontraindikationen für das MRT zur weiteren Diagnostik herangezogen werden.			EK

3.3.2 Bildgebende Verfahren zum Staging des HCC

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.27	Das Staging eines HCCs soll ein kontrastverstärktes CT des Thorax und des Abdomens beinhalten. Falls das kontrastverstärkte MRT das gesamte Abdomen diagnostisch abdeckt, soll lediglich ein nativer CT-Thorax ergänzt werden.			EK

3.3.3 Diagnostikalgorithmus

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.28	Unklare Leberherde < 1 cm sollten in 3 Monatsintervallen mittels des bestgeeigneten kontrastmittelverstärkten Schnittbildverfahrens kontrolliert werden.	B	4	[26]
3.29	Bei Leberherden ≥ 1 cm und untypischem Kontrastmittelverhalten sollte bei kurativer Behandlungsindikation eine zweite kontrastmittelverstärkte Bildgebung mittels CT und/oder CEUS erfolgen.	B	4	[26]
3.30	Bei Leberherden ≥ 1 cm und untypischem Kontrastmittelverhalten, bei denen kein kurativer Ansatz besteht, soll bei Indikation für eine tumorgerichtete Therapie eine Biopsie erfolgen.			EK



Legende :
 * Staging mittels CT-Thorax zur Komplettierung

Abbildung 1: Diagnostikalgorithmus HCC

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.31	Für die klinische Entscheidungsfindung bei HCC sollen die Tumorlast, die Leberfunktion und der Leistungsstatus berücksichtigt werden.	A	2	[27] ; [28] ; [29] ; [30] ; [31] ; [32] ; [33] ; [34] ; [35] ; [36]
3.32	Zur Stratifizierung vor Operationen/Transplantationen soll ergänzend die TNM-Klassifikation verwendet werden.			EK
3.33	Bezüglich der bildmorphologischen Tumoraspekte sollen bildgebende Analyseverfahren verwendet werden, die die Vaskularität berücksichtigen.			EK

3.4 Operative und interventionelle Therapieverfahren

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.34	Patienten mit einem Hepatozellulären Karzinom sollen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden.			EK

3.4.1 Operative Therapieverfahren

3.4.1.1 Lebertransplantation

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.35	Patienten mit einem kurativ behandelbaren Hepatozellulären Karzinom sollten in einem Lebertransplantationszentrum vorgestellt werden.			EK
3.36	Geeignete Patienten mit Leberzirrhose und einem irresektablen HCC innerhalb der Mailand-Kriterien (BCLC A) sollen für eine Lebertransplantation evaluiert werden.			EK
3.37	Auch bei formal resektablen oder grenzwertig resektablen HCC-Befunden in Zirrhose kann innerhalb der Mailand-Kriterien eine Indikation zur Transplantation bestehen.			EK

Tabelle 3: Übersicht der gängigsten Selektionskriterien zur Lebertransplantation

	Solitärer Knoten	Mehrere Tumorknoten	5-Jahres-Überlebensrate nach Lebertransplantation
	keine extrahepatischen Manifestationen (cNOM0) keine makrovaskuläre Gefäßinvasion (cV0)		
matchMELD-Standardkriterien (Bundesärztekammer)	≥ 2cm und ≤ 5cm	≥ 1cm und ≤ 3cm	
Mailand-Kriterien [37]	≤ 5 cm	Max 3 Herde ≤ 3cm	> 70%
Up-to-7 Kriterien [38]	≤ 7 cm	Summe aus Durchmesser des größten Tumors (cm) und Anzahl der Tumorknoten ≤ 7	> 70%
UCSF-Kriterien [39]	≤ 6,5 cm	Max. 3 Herde ≤ 4,5 cm und ein maximaler addierter Tumordurchmesser ≤ 8 cm	> 70%

Tabelle 4: Definitionen

Begriff	Definition
Neoadjuvante Therapie	Behandlung, die vor einer operativen Maßnahme (z.B. Resektion oder Lebertransplantation) erfolgt, mit dem Ziel einer Verkleinerung der Tumormasse.
Bridging	Lokoregionäre Therapie oder Resektion eines HCC innerhalb der Mailand-Kriterien auf der Warteliste
Downstaging	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

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.38	Bei extrahepatischen Tumormanifestationen und/oder einer makrovaskulären Invasion der Lebergefäße soll eine Lebertransplantation nicht durchgeführt werden.			EK
3.39	Bei einem AFP-Wert >1000 ng/ml sollte keine Indikation zur Transplantation ohne neoadjuvante Therapie gestellt werden.			EK
3.40	Bei AFP-Anstieg auf >1000 ng/ml unter Bridging-Therapie sollte die Transplantation nicht durchgeführt werden.			EK
3.41	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.			EK

3.4.1.1.2 Bridging-Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.42	Vor Beginn einer Bridging-Therapie soll eine Kontaktaufnahme mit einem Transplantationszentrum erfolgen.			EK
3.43	Patienten mit HCC (BCLC A) innerhalb der Mailand-Kriterien sollen eine Bridging-Therapie erhalten, sofern es die Leberfunktion zulässt.	A	1	[40]; [41]; [42]
3.44	Für das Bridging sollen Lokalablation, Resektion, oder transarterielle Verfahren (TACE, TARE) eingesetzt werden.	A	1	[40]; [41]; [42]
3.45	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.	B	2	[43]; [44]

3.4.1.1.3 Downstaging

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.46	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. 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.	0	1	[41]; [45]; [46]
3.47	Für das Downstaging sollen entweder eine Lokalablation, eine Resektion oder ein transarterielles Verfahren (TACE, TARE) eingesetzt werden.			EK

3.4.1.1.4 Nachsorge nach Lebertransplantation

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.48	Außerhalb von Studien sollen Patienten mit HCC nach Lebertransplantation nicht adjuvant behandelt werden.			EK

3.4.1.2 Resektion**3.4.1.2.1 Resektion beim Hepatozellulären Karzinom ohne Leberzirrhose**

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.49	Eine Resektion eines HCC ohne Leberzirrhose soll erfolgen, wenn eine komplette Resektion (R0-Resektion) möglich ist.			EK

3.4.1.2.2 Nachsorge beim Hepatozellulären Karzinom ohne Leberzirrhose

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.50	Nach Resektion eines HCC ohne Leberzirrhose sollte eine regelmäßige Nachsorge über 5 Jahre erfolgen.			EK

3.4.1.2.3 Resektion beim Hepatozellulären Karzinom mit Leberzirrhose

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.51	Bei einem singulären HCC Knoten in Leberzirrhose mit funktioneller Resektabilität sollte eine Leberresektion erfolgen. Dies trifft insbesondere für HCC Knoten > 3 cm zu.			EK
3.52	Bei multiplen HCC-Knoten in Leberzirrhose innerhalb der Mailand-Kriterien kann eine Leberresektion durchgeführt werden.			EK
3.53	Die Leberresektion kann offen oder minimalinvasiv durchgeführt werden. Besonders bei zukünftigen Lebertransplantations-Patienten sollte eine minimalinvasive Leberresektion durchgeführt werden.			EK

3.4.1.2.4 Nachsorge nach Resektion beim Hepatozellulären Karzinom mit Leberzirrhose

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.54	Nach Leberresektion beim HCC in Zirrhose soll eine regelmäßige Nachsorge erfolgen.	A	2	[47]; [48]; [49]; [50]; [51]; [52]

3.4.2 Interventionelle Therapieverfahren

3.4.2.1 Perkutane Ablation

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.55	Bei Patienten mit HCC bis 3 cm sind die Resektion und die Ablation äquivalente Verfahren.			EK
3.56	Patienten mit HCC kleiner 3 cm in für die Resektion ungünstiger Lokalisation oder mit eingeschränkter Leberfunktion soll primär eine Thermoablation des Tumors angeboten werden.	A	1	[53]; [54]
3.57	Die perkutane Ablation des HCC soll mittels Radiofrequenz-Ablation (RFA) oder Mikrowellen-Ablation (MWA) durchgeführt werden.			EK

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.58	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.	A	2	[55]; [56]; [57]

3.4.2.2 Transarterielle Chemoembolisation (TACE)

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.59	Die TACE soll Patienten mit HCC im intermediären Stadium angeboten werden, wenn keine kurativen Therapieoptionen vorliegen.	A	2	[58]; [59]
3.60	Die TACE setzt eine erhaltene Leberfunktion voraus.	ST	2	[60]
3.61	Die TACE soll dem Vaskularisationsmuster der Tumorherde angepasst werden und so selektiv wie möglich erfolgen.			EK
3.62	Konventionelle TACE und Drug-eluting-TACE können als gleichwertige Verfahren angesehen werden.	ST	2	[59]; [60]
3.63	Die TACE sollte mehrfach durchgeführt werden, solange ein Ansprechen hierauf nachweisbar ist (CR, PR nach mRECIST) und behandelbare hypervaskularisierte Tumoranteile verbleiben.			EK
3.64	Die Indikation zur Fortführung der TACE soll nach zwei Behandlungszyklen im Tumorboard überprüft werden.			EK

3.4.2.3 Transarterielle Radioembolisation (TARE)

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.65	Die TARE kann nach Beschluss des Tumorboards bei Patienten mit erhaltener Leberfunktion im intermediären HCC-Stadium anstelle einer TACE eingesetzt werden.	0	2	[61]; [62]; [63]; [64]

3.4.3 Stereotaxie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.66	Eine Hochpräzisionsradiotherapie (Stereotactic Body Radiotherapy; SBRT) sollte geprüft werden, wenn andere lokale Therapieverfahren nicht oder nur mit Einschränkungen möglich sind.	B	2	[65]; [66]; [67]; [68]; [69]; [70]

3.4.4 Nachsorge und Erfolgskontrolle

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.67	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.			EK
3.68	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.			EK
3.69	Nach Abschluss der Nachsorge sollen die Patienten wieder in das Früherkennungsprogramm mit Ultraschall alle 6 Monate eingeschlossen werden.			EK
3.70	Die Remissionsbeurteilung nach Ablation/TACE/TARE soll nach mRECIST/EASL erfolgen.			EK

3.4.5 Therapiealgorithmus

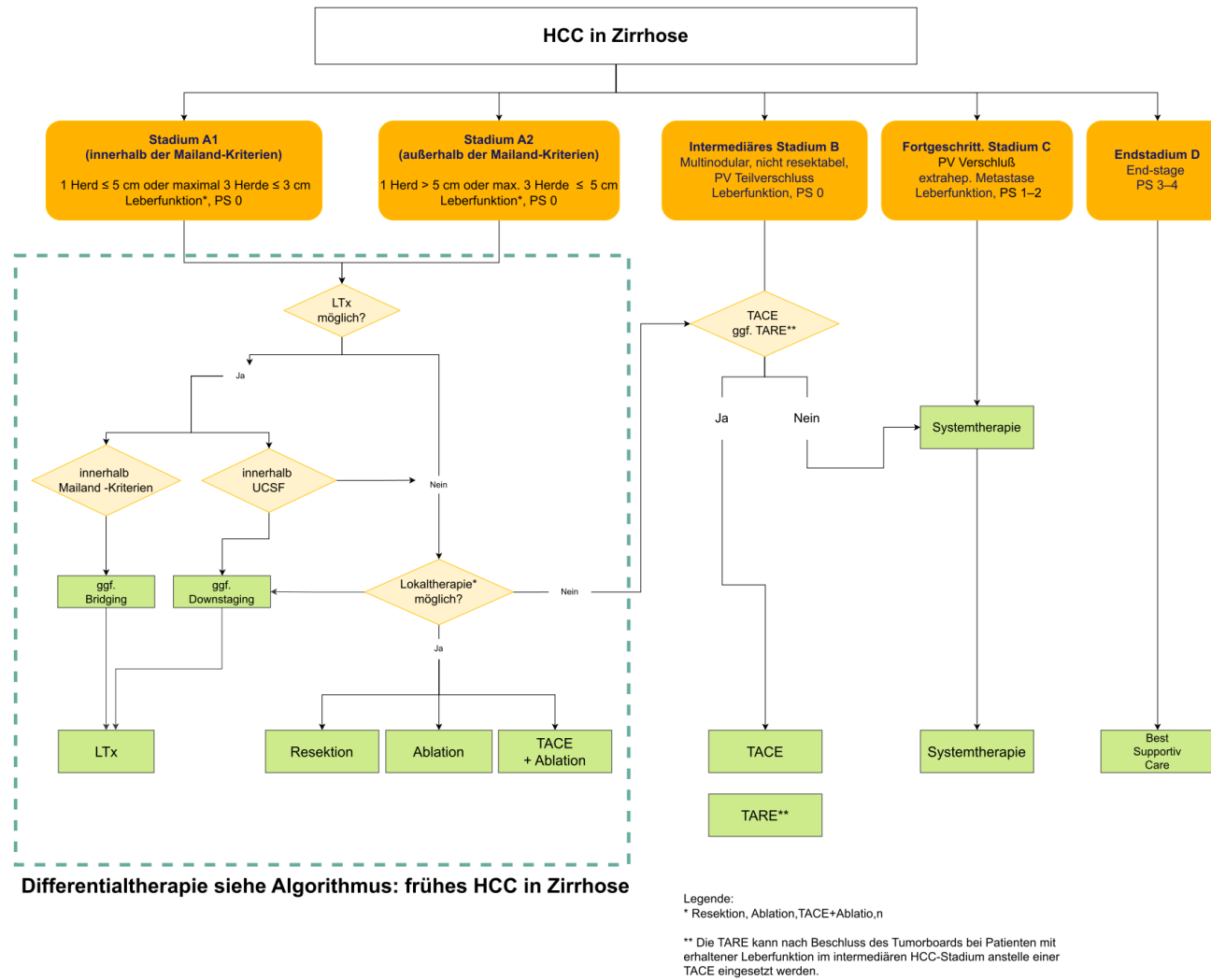


Abbildung 2: Therapiealgorithmus HCC in Zirrhose

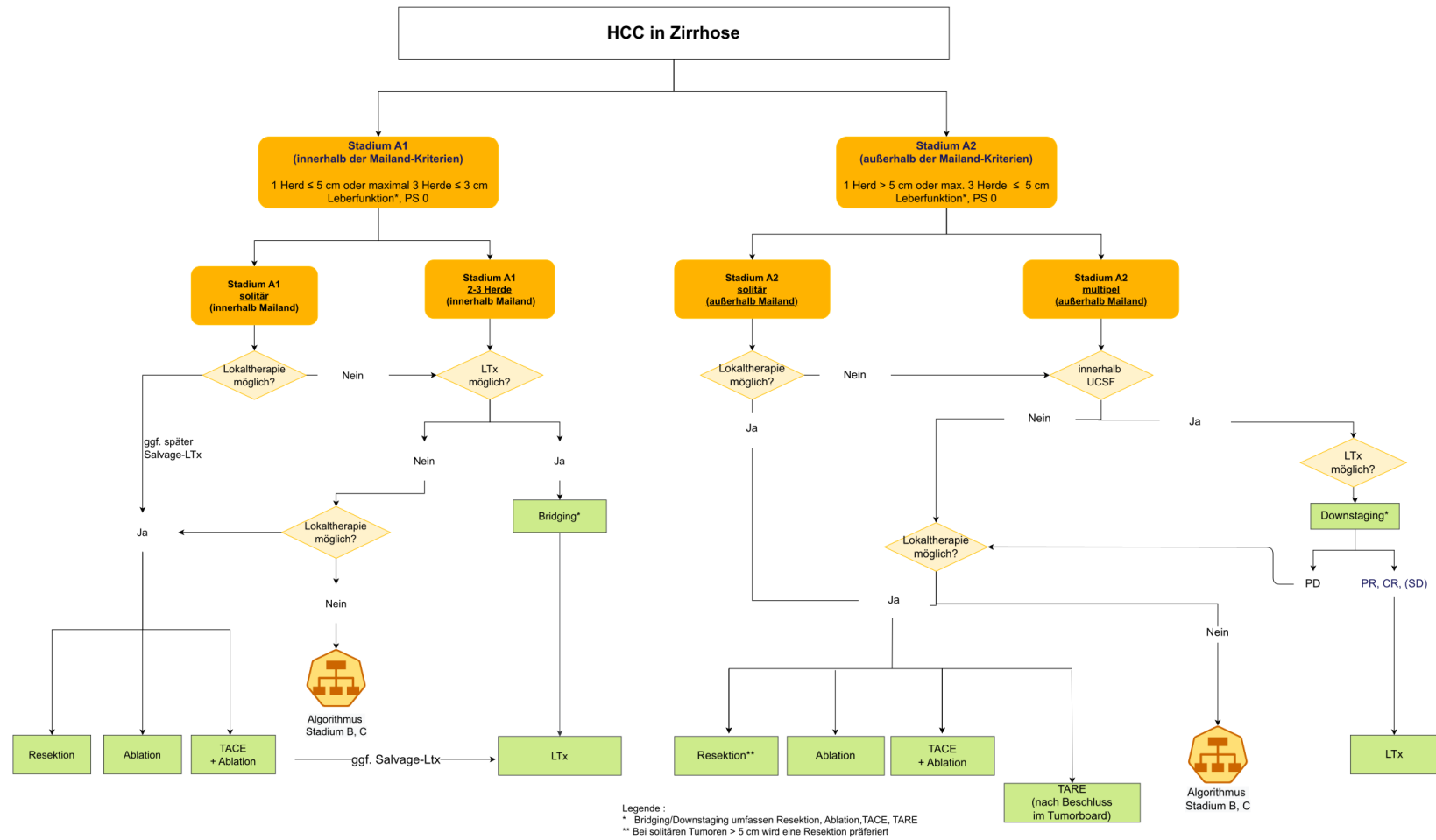


Abbildung 3: Therapiealgorithmus des HCC in Zirrhose im Stadium A1 und A2

3.5 Systemtherapie

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.71	<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"> die Kombinationstherapie mit den Antikörpern Atezolizumab gegen PD-L1 und Bevacizumab gegen VEGF; die Kombinationstherapie mit den Antikörpern Durvalumab gegen PD-L1 und Tremelimumab gegen CTLA-4; Tyrosinkinase-Inhibitoren mit Sorafenib und Lenvatinib, und für Regorafenib und Cabozantinib nach einer Vortherapie mit Sorafenib; den VEGF-R2 Antikörper Ramucirumab für Patienten nach Sorafenib und einem Alpha-Fetoprotein-Wert von ≥ 400 ng/ml. 	ST	1, ⊕⊕⊕⊖	[71]; [72]; [73]; [74]; [75]; [76]; [77]

3.5.2 Medikamentöse Erstlinien-Therapie des HCC

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.72	<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 Tumorlokalisation, 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>	A	2, ⊕⊕⊕⊖	[71]; [78]; [73]; [77]

3.5.3 Medikamentöse Therapie bei Leberzirrhose CHILD-Pugh B/C

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.73	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.	0	2	[79]; [80]; [81]; [82]; [83]
3.74	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.	0	2	[80]; [81]; [79]; [83]; [82]; [84]; [85]
3.75	Bei HCC-Patienten im Stadium Child-Pugh C sollte keine Systemtherapie durchgeführt werden.	EK		

3.5.4 Kombination von Systemtherapie mit lokoregionärer Therapie

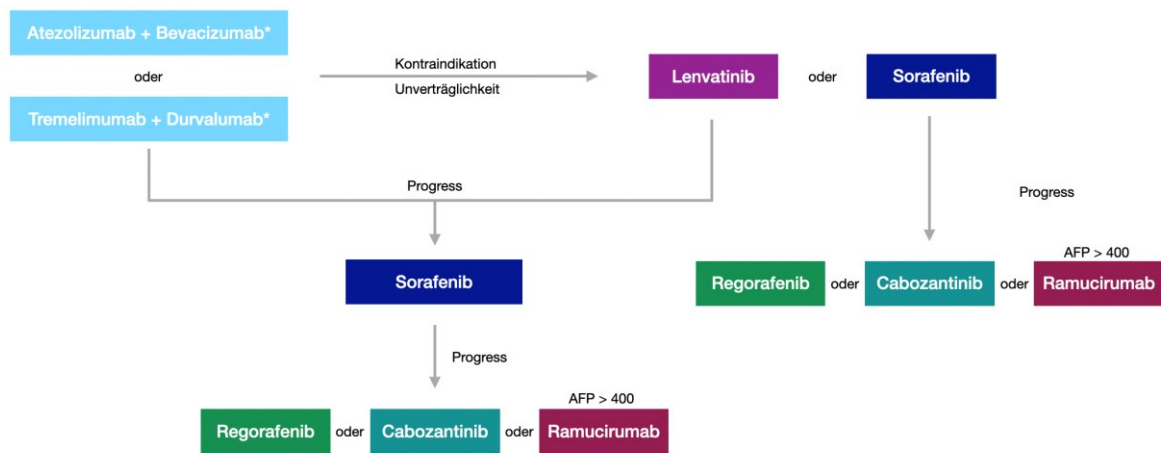
Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.76	Bei HCC-Patienten im Stadium Child-Pugh A und BCLC B, die eine lokoregionäre Therapie erhalten, sollte außerhalb von Studien keine zusätzliche Kombination mit einer Systemtherapie erfolgen.	B	2	[86]; [87]; [88]; [89]

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.77	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.	EK		

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.78	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 ≥ 400 ng/ml der VEGFR2-Antikörper Ramucirumab zur Verfügung.	A	2	[75] ; [76] ; [90]
3.79	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.	EK		
3.80	Die laufende Systemtherapie sollte nicht über einen radiologischen Progress hinaus fortgesetzt werden. Die Toxizität der Therapie sollte engmaschig überwacht und berücksichtigt werden.	EK		
3.81	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 zugelassene Therapie mehr zur Verfügung steht, kann eine Immuntherapie mit einem anti-PD-1-Antikörper angeboten werden.	0	2	[91] ; [92] ; [93] ; [94] ; [95] ; [96]

Sequenztherapie beim HCC innerhalb der zugelassenen Indikationen



* Nach Leitlinie empfohlene zugelassene Möglichkeiten der Erstlinientherapie

Abbildung 4: Sequenztherapie beim HCC innerhalb der zugelassenen Indikationen

3.5.6 Fibrolamelläres Karzinom

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.82	Für das fibrolamelläre HCC (fIHCC) gibt es bisher keine Phase-II oder -III-Studien aus denen Therapieempfehlungen abgeleitet werden können. Individuelle Therapieoptionen ergeben sich lediglich aus retrospektiven Fallserien und Einzelfallberichten.	ST	5	

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.83	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. Individuelle Therapieoptionen ergeben sich lediglich aus retrospektiven Fallserien und Einzelfallberichten.	ST	5	
3.84	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.			EK

3.5.8 Adjuvante, perioperative oder neoadjuvante Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.85	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.			EK

3.5.9 Verlaufskontrollen unter Systemtherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.86	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.			EK

3.5.10 HCC bei Kindern und Jugendlichen

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.87	Patienten <17 Jahre sollen einem pädiatrisch onkologischen Zentrum zugewiesen werden.			EK

3.6 Supportivtherapie des Hepatozellulären Karzinoms und der biliären Karzinome

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

3.6.1 Ernährung

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.88	Mangelernährung beeinträchtigt die Lebensqualität und Therapietoleranz. Eine Mangelernährung sollte erfasst und behandelt werden.			EK

3.6.2 Palliativmedizinische Behandlung beim HCC/CCA

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

3.6.3 Integration von Palliativversorgung

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.89	Alle Patienten mit einer Krebserkrankung sollen unabhängig vom Krankheitsstadium Zugang zu Informationen über Palliativversorgung (z. B. durch Auslage von Flyern) haben.			EK
3.90	Allen Patienten soll nach der Diagnose einer nichtheilbaren Krebserkrankung eine Palliativversorgung angeboten werden, unabhängig davon, ob eine tumorspezifische Therapie durchgeführt wird.	A	1	[97]; [98]; [99]; [100]; [101]; [102]; [103]; [104]; [105]

3.6.3.1 Zeitpunkt der Integration von Palliativversorgung beim HCC/CCA

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.91	Allen Patienten mit einem HCC im Stadium BCLC D sollte aktiv eine Palliativversorgung angeboten werden.			EK
3.92	Allen Patienten mit einem Cholangiokarzinom im Stadium IV nach UICC-Klassifikation soll eine Palliativversorgung angeboten werden.			EK

3.6.4 Palliative Symptomkontrolle bei Patienten mit HCC/CCA

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.93	Der Pruritus sollte analog der AWMF-S2k-Leitlinie Pruritus behandelt werden.			EK

3.6.5 Rehabilitation, Sport- und Bewegungstherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.94	Patienten mit HCC/CCA sollten zu körperlichen Aktivitäten und/oder Bewegungstherapie motiviert werden.			EK
3.95	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.			EK
3.96	Die rehabilitative Therapie soll medizinische, pflegerische, aufklärende, trainierende und psychosoziale Maßnahmen umfassen, die dem individuellen Rehabilitationsbedarf angepasst werden.			EK

3.6.6 Psychoonkologie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.97	Die Erfassung der psychischen Belastung sowie die psychoonkologische Behandlung sollten, wie in der S3-Querschnittsleitlinie Psychoonkologie beschrieben, erfolgen.			EK

3.6.6.1 Patientenzentrierte Kommunikation, Information und Aufklärung

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.98	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.			EK

4 Diagnostik und Therapie der biliären Karzinome

4.1 Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung

4.1.1 Risikofaktoren

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.1	<p>Risikofaktoren für die Entwicklung eines intra- oder extrahepatischen Cholangiokarzinoms sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adipositas • Alkoholabusus • Choledochus-Zysten • Cholelithiasis • Chronisch bakterielle Cholangitis • Chronisch entzündliche Darmerkrankungen • Chronische Hepatitis B-Virusinfektion • Chronische Hepatitis C-Virusinfektion • Diabetes mellitus • Leberegel • Leberzirrhose • Nichtalkoholische Fettlebererkrankung • Parasitäre Cholangitiden • Primär sklerosierende Cholangitis • Rauchen • Rezidivierende pyogene Cholangitiden <p>Die Risikofaktoren sind in alphabetischer Reihenfolge aufgelistet.</p>	ST	2	[106] ; [107] ; [108] ; [109] ; [110] ; [111] ; [112]
4.2	<p>Risikofaktoren für die Entwicklung eines Gallenblasenkarzinoms sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anatomische Anomalien der intra- und extrahepatischen Gallenwege • Cholelithiasis • Chronisch bakterielle und parasitäre Cholangitis • Diabetes mellitus • Gallenblasenpolypen • Porzellangallenblase • Primär sklerosierende Cholangitis <p>Die Risikofaktoren sind in alphabetischer Reihenfolge aufgelistet.</p>	ST	2	[106] ; [107] ; [110] ; [111] ; [113] ; [114]

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.3	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.			EK
4.4	Patienten mit Gallenblasenpolypen ≥ 10 mm sollte unabhängig von der Symptomatik eine Cholezystektomie angeboten werden.			EK
4.5	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. *Risikofaktoren für neoplastische Polypen: Alter > 50 Jahre, bekannte PSC, Zugehörigkeit zu einer indigenen Population oder Vorhandensein eines sessilen Polypen			EK

4.1.3 Früherkennung

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.6	Bei Patienten mit PSC sollte halbjährlich eine Bildgebung im Rahmen der Cholangiokarzinom-Früherkennung durchgeführt werden.			EK

4.2 Histopathologische und molekulare Diagnostik

4.2.1 Typisierung und Staging von biliären Karzinomen

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.7	Vor oder im Rahmen einer Tumorthherapie sollen Tumoren der Gallenwege und Gallenblase histologisch oder ggf. zytologisch gesichert werden			EK
4.8	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.			EK

Tabelle 5: Typische Merkmale der CCA-Subtypen

Kriterien	Small-duct Type iCCA	Large-duct Type iCCA, distales CCA
Prädisponierende Erkrankungen	Chronische Hepatitis B/C, NASH, andere chronische Lebererkrankungen, (Zirrhose)	PSC, biliäre Helminthosen (<i>C. sinensis</i> , <i>O. viverrini</i>), Konkremete
Prämaligne Läsionen	unbekannt	BillIN, IPNB, MCN
Makroskopie	Primärknotenbildend („mass forming“)	Primärperiduktalinfiltrierend
Histologie	Zellreicher, weniger Stroma, kein Muzin, kohärenter wachsend	Tumorzellärmer, stromareich, (extrazelluläre) Muzinbildung; verstreutes Wachstum
Molekulare Veränderungen	FGFR2-TL, IDH1/2, BAP1, p53, KRAS ARID1A	KRAS, p53, ARID1B, SMAD4
Systemtherapeutische Zielstrukturen	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

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.9	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 nichttumorösen Leber ermitteln. Bei Präparaten mit prämaligen Läsionen soll durch genaue Aufarbeitung ein möglicher Übergang in ein invasives Karzinom abgeklärt werden.			EK
4.10	Die Diagnose eines Cholangiokarzinoms kann bei klarer Konstellation durch die konventionelle Histologie gestellt werden. In unklaren Fällen, insbesondere bei intrahepatischen Tumoren, soll die Diagnose durch geeignete immunhistologische und oder molekularpathologische Untersuchungen abgesichert werden.			EK

4.2.3 Molekulare Diagnostik

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.11	Cholangiokarzinome weisen potenzielle Zielstrukturen für eine molekular gesteuerte Systemtherapie auf, die im geeigneten Kontext getestet werden sollten.			EK

Tabelle 6: 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

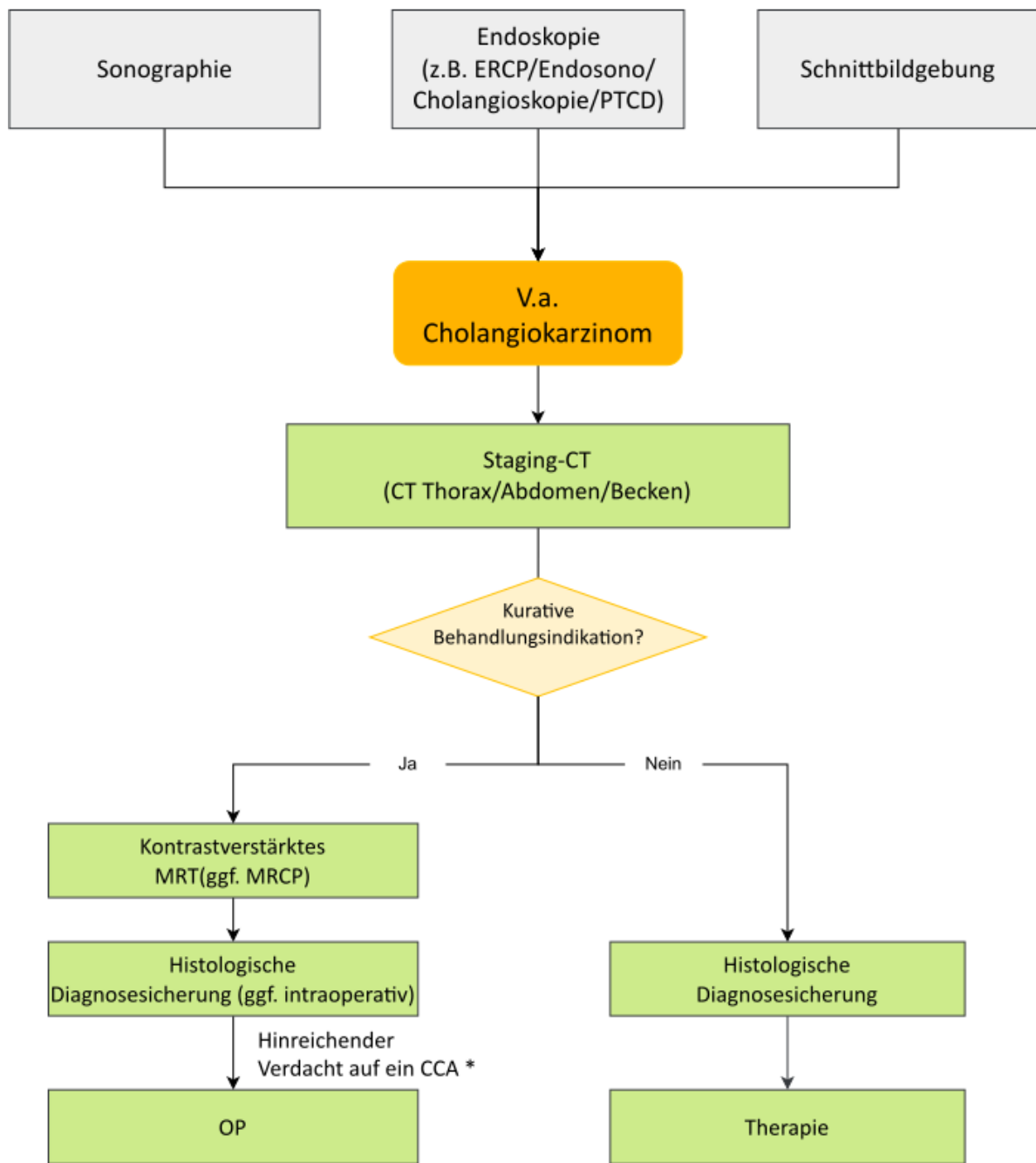
Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.12	Die Sonographie wird häufig zur initialen Einschätzung bei V.a. auf ein biliäres Karzinom verwendet.			EK
4.13	Zur initialen Diagnostik und zum Staging bei kurativer Intention eines Cholangiokarzinoms sollen eine mehrphasische hepatische MRT-Untersuchung sowie ein kontrastverstärktes CT des Thorax und des Abdomens* vorliegen. *Wenn komplettes MRT-Abdomen vorliegt, muss kein CT des Abdomens ergänzt werden.	A	1	[115]

4.3.2 Untersuchungsmethoden zur Darstellung der maximalen Ausbreitung des Tumors

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.14	Für die Erfassung der maximalen Ausbreitung des Tumors inklusive Gefäßinvasion soll, wenn eine kurative Behandlungsoption besteht, mindestens ein dynamisches kontrastverstärktes MRT eingesetzt werden.			EK

4.3.3 Diagnostikalgorithmus

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.15	Bei Verdachtsdiagnose auf ein Cholangiokarzinom soll eine Schnittbildgebung zur Beurteilung der Tumorausdehnung verwendet werden.	A	1	[115]
4.16	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.			EK



Legende :

* Ggf. FDG-PET-CT bei V.a. extrahepatischen Befall

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

4.3.4 Endoskopische Diagnostik

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.17	Der endoskopische Ultraschall kann zur Diagnose, lokalem Staging und Gewebegewinnung beim biliären Karzinom verwendet werden.	0	1	[116]
4.18	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.	EK		
4.19	Bei V.a. ein extrahepatisches Cholangiokarzinom kann durch Einsatz der Cholangioskopie in Kombination mit visuell gezielter Biopsie die Sensitivität der Diagnose gesteigert werden.	ST	1	[117]
4.20	<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>	EK		

4.4 Operative und interventionelle Therapieverfahren

4.4.1 Resektion

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.21	Eine Resektion eines pCCA, dCCA oder iCCA soll erfolgen, wenn eine komplette Resektion (R0-Resektion) möglich erscheint.		EK	
4.22	Eine Resektion eines Gallenblasenkarzinoms soll erfolgen, wenn klinisch keine Fernmetastasen vorliegen (cM0) und eine komplette Resektion (R0-Resektion) möglich erscheint.		EK	
4.23	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.		EK	
4.24	Bei intra- oder postoperativem Nachweis eines Gallenblasenkarzinoms der Kategorie \geq T1b, soll bei kurativem Ansatz eine onkologische Resektion oder Nachresektion erfolgen.		EK	
4.25	Bei einem isolierten intrahepatischen Rezidiv eines CCA kann eine erneute Resektion durchgeführt werden, wenn eine komplette Resektion (R0-Resektion) möglich erscheint.		EK	
4.26	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.		EK	

4.4.2 Lebertransplantation

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.27	Eine Lebertransplantation für das iCCA soll außerhalb von Studien nicht erfolgen.			EK
4.28	Bei irresektablem, nichtmetastasiertem pCCA, welches die Mayo-Kriterien erfüllt, kann eine Lebertransplantation unter Studienbedingungen erwogen werden.	0	3	[118]; [119]

4.4.3 Interventionelle Therapieverfahren

4.4.3.1 Perkutane Ablation

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.29	Lokale Verfahren (RFA/MWA) können nach Beschluss des Tumorboards durchgeführt werden, falls keine Resektion möglich ist.			EK

4.4.3.2 Intraarterielle Therapieverfahren

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.30	Beim fortgeschrittenen iCCA ohne extrahepatischen Befall, können intraarterielle Verfahren ab der Zweitlinie oder additiv zur Chemotherapie, nach Vorstellung im Tumorboard, erfolgen.	0	3	[120] ; [121]

4.4.4 Endoskopische Therapieverfahren

4.4.4.1 Präoperative biliäre Drainagen

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.31	Die Indikation für eine präoperative biliäre Drainage sollte interdisziplinär getroffen werden. Bei Vorliegen einer Cholangitis sollte eine präoperative biliäre Drainage umgehend erfolgen.			EK

4.4.4.2 Palliative biliäre Drainage

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.32	Eine palliative biliäre Drainage soll Patienten mit symptomatischem Gallenwegsverschluss angeboten werden. Eine palliative Drainage sollte in einem erfahrenen Zentrum durchgeführt werden, da hier auch alternative Drainageverfahren zur Verfügung stehen.			EK

4.4.4.3 Intraduktale lokoregionäre Therapieverfahren

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.33	Intraduktale, lokalablativ Verfahren (Photodynamische Therapie und intraduktale RFA) können nach Beschluss des Tumorboards durchgeführt werden, um eine effektive Palliation zu ermöglichen.			EK

4.4.5 Stereotaxie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.34	Eine Hochpräzisionsradiotherapie (Stereotactic Body Radiotherapy; SBRT) kann nach Beschluss in einer Tumorkonferenz bei fehlenden alternativen Therapieoptionen angeboten werden.			EK

4.4.6 Nachsorge

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.35	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.			EK

4.5 Systemtherapie

4.5.1 Adjuvante Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.36	Aufgrund des hohen Rezidivrisikos sollten Patienten nach chirurgischer Tumorentfernung (R0, R1) eine adjuvante Systemtherapie mit Capecitabin angeboten werden.	B	1	[122]

4.5.2 Neoadjuvante Therapie primär resektabler Tumoren

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.37	Eine neoadjuvante Chemotherapie soll bei primär resektablen Tumoren nicht außerhalb von klinischen Studien erfolgen.	A	5	

4.5.3 Systemtherapie lokal fortgeschrittener Tumoren

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.38	Bei primär irresektablen Tumoren sollte unter einer Tumortherapie eine erneute Vorstellung im Tumorboard mit der Frage einer sekundären Resektabilität erfolgen.			EK

4.5.4 Palliative Systemtherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.39	Allen Patienten mit Cholangio- oder Gallenblasenkarzinom soll bei adäquatem Allgemeinzustand in der inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Situation eine palliative Systemtherapie angeboten werden.	A	2	[123]; [124]; [125]; [126]; [127]

4.5.4.1 Erstlinientherapie

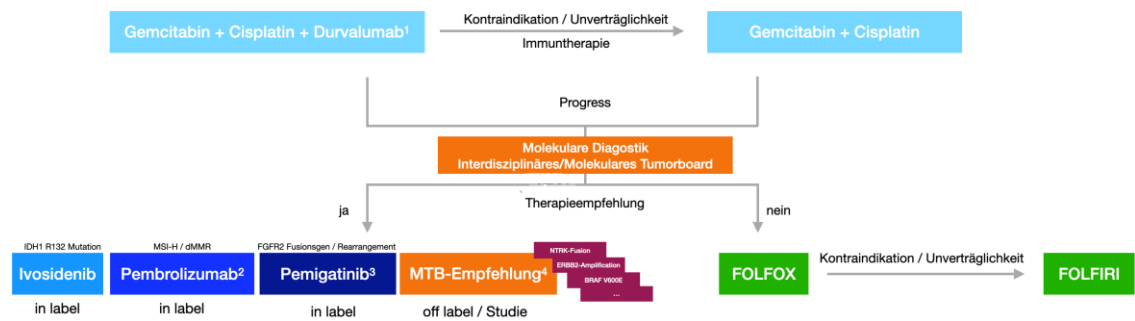
Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.40	Als Systemtherapie soll in der Erstlinie die Kombination Durvalumab, Gemcitabin und Cisplatin angeboten werden.	A	2, ⊕ ⊕ ⊕ ⊕	[123]; [124]; [125]; [126]; [127]; [128]

4.5.5 Therapie nach Versagen der Erstlinientherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.41	Nach Versagen oder Unverträglichkeit der Erstlinientherapie soll Patienten mit adäquatem			EK

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
	Allgemeinzustand eine weitere Therapie angeboten werden.			
4.42	In einer palliativen Situation bei Patienten mit ECOG 0 – 1 sollte eine molekulare Charakterisierung des Tumors und Vorstellung in einem Interdisziplinären/Molekularen Tumorboard erfolgen.		EK	
4.43	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 Pemigatinib angeboten werden.*	A	3	[129]
4.44	Immuntherapie-naiven 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.	A	⊕⊕⊕⊕	[130] ; [131]
4.45	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.	A	⊕⊕⊕⊕	[132]
4.46	Als medikamentöse Zweitlinientherapie kann bei Patienten mit ECOG 0-1 eine Therapie mit FOLFOX angeboten werden.	0	2	[131]
4.47	Nach Versagen mindestens einer vorherigen Therapielinie kann eine Irinotecan-haltige Therapie angeboten werden.	0	2	[133]

Sequenztherapie beim CCA



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

Abbildung 6: Sequenztherapie beim Cholangiokarzinom

4.5.6 Verlaufskontrollen unter Systemtherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.48	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 Auswertepinzipien von RECIST 1.1 orientieren.			EK

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 [134]. 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 7: Qualitätsindikatoren

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

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

<p>Zähler</p> <p>Patienten des Nenners mit Typisierung nach aktueller WHO-Klassifikation</p> <p>Nenner</p> <p>N1: Alle Patienten mit histologisch gesichertem HCC N2: Alle Patienten mit histologisch gesichertem CCA</p>	<p>4.8</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 **Qualitätsziel:** Möglichst häufig Typisierung nach WHO</p>
---	---	---

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
QI 2: Inhalt Befundberichte HCC (seit 2013)		
<p>Zähler</p> <p>Patienten des Nenners mit Befundberichten mit Angabe zu: · Staging (nach TNM-Klassifikation) · Typing (nach WHO-Klassifikation) · Grading · Resektionsrand · Status der Umgebungsleber</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Patienten mit HCC und Leberresektion oder Leberexplantation</p>	<p><u>3.21</u></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 Resektatrandes (R-Klassifikation) sowie den Status der nichttumorösen Leber ermitteln.</p>	<p>EK **Qualitätsziel:** Möglichst häufig vollständige Befundberichte</p>
QI 4: Vorstellung Tumorkonferenz (seit 2013)		
<p>Zähler</p> <p>Patienten des Nenners mit prätherapeutischer Vorstellung in der Tumorkonferenz</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Patienten mit HCC</p>	<p><u>3.34</u></p> <p>Patienten mit einem Hepatozellulären Karzinom sollen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden.</p>	<p>EK **Qualitätsziel:** Möglichst häufig prätherapeutische Vorstellung in der Tumorkonferenz</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teilnehmer TK: Gastroenterologe, Pathologe, interventioneller Radiologe, Viszeralchirurg • Videokonferenzen sind möglich

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

QI 6: Vorstellung Tumorkonferenz nach TACE (modifiziert 2020)

<p>Zähler</p> <p>Patienten des Nenners mit Vorstellung in der Tumorkonferenz nach zwei Behandlungszyklen</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Patienten mit HCC und TACE</p>	<p><u>3.64</u></p> <p>Die Indikation zur Fortführung der TACE soll nach zwei Behandlungszyklen im Tumorboard überprüft werden.</p>	<p>EK **Qualitätsziel:** Möglichst häufig Vorstellung in der Tumorkonferenz nach TACE</p>
---	--	--

QI 7: mRECIST-/EASL-Klassifikation nach TACE (modifiziert 2020)

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

QI 8: Bridging-Therapie (neu 2020)

<p>Zähler</p> <p>Patienten des Nenners, die eine Bridging-Therapie erhalten haben</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Patienten mit HCC (BCLC A), Child A auf der Transplantationswarteliste</p>	<p><u>3.43</u></p> <p>Patienten mit HCC (BCLC A) innerhalb der Mailand-Kriterien sollen eine Bridging-Therapie erhalten, sofern es die Leberfunktion zulässt.</p>	<p>A, LoE 1 **Qualitätsziel:** Möglichst häufig Bridging-Therapie bei Patienten mit HCC (BCLC A) innerhalb der Mailand-Kriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bridging: Lokalablation, Resektion, oder transarterielle Verfahren (TACE, TARE) • BCLC A: • ECOG (PS): 0-2 • Child-Pugh A bis C • Singulärer Tumor > 2cm oder frühe multifokale Erkrankung mit bis zu 3 Tumoren < 3cm
--	---	---

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
QI 9: Inhalt Befundberichte CCA (neu 2020)		
<p>Zähler</p> <p>Patienten des Nenners, bei denen ein histopathologischer Befundbericht mit folgenden Angaben vorliegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Staging (TNM-Klassifikation) · Typing (WHO-Klassifikation) · Grading · Resektionsrand (R-Klassifikation) · Bei intrahepatischen Cholangiokarzinomen (C22.1): Status der nicht-tumorösen Leber <p>Nenner</p> <p>Alle Patienten mit CCA und Resektion oder Explantation</p>	<p><u>4.9</u></p> <p>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 nichttumorösen Leber ermitteln. Bei Präparaten mit prämaligen Läsionen soll durch genaue Aufarbeitung ein möglicher Übergang in ein invasives Karzinom abgeklärt werden.</p>	<p>EK **Qualitätsziel:** Möglichst häufig vollständige Befundberichte</p>

6 Anhang

6.1 Übersicht der Änderungen zur Version 4

Tabelle 8: Änderungen gegenüber der Version 3.0

	Version 3.0		Version 4.0
3.3	<p>Konsensbasierte Empfehlung</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>Konsensbasierte Empfehlung:</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>Evidenzbasierte Empfehlung</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>Evidenzbasierte Empfehlung</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 oder der Kontrastmittelsonographie (CEUS) diagnostiziert werden.</p> <p>Zur lokalen Ausbreitungsdiagnostik soll eine dynamische MRT erfolgen.</p>
3.45	<p>Konsensbasierte Empfehlung:</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>Evidenzbasierte Empfehlung:</p> <p>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.</p>
3.56	<p>Konsensbasierte Empfehlung:</p> <p>Eine Hochpräzisionsradiotherapie (Stereotactic Body Radiotherapy; SBRT) kann als Bridging-Verfahren bis zur Lebertransplantation eingesetzt werden, wenn die weiteren Bridging-</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 4.0
	Verfahren nicht zum Einsatz kommen können.		
3.69	<p>Konsensbasierte Empfehlung:</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>Evidenzbasierte Empfehlung:</p> <p>Eine Hochpräzisionsradiotherapie (Stereotactic Body Radiotherapy; SBRT) sollte geprüft werden, wenn andere lokale Therapieverfahren nicht oder nur mit Einschränkungen möglich sind.</p>
3.74	<p>Evidenzbasierte Empfehlung</p> <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 Phase-III-Studien mit Wirksamkeitsnachweis vor, für:</p> <ul style="list-style-type: none"> i. die Kombinationstherapie mit den Antikörpern Atezolizumab gegen PD-L1 und Bevacizumab gegen VEGF; ii. Tyrosinkinase-Inhibitoren mit Sorafenib und Lenvatinib, und für Regorafenib und Cabozantinib nach einer Vortherapie mit Sorafenib; iii. den VEGF-R2 Antikörper Ramucirumab für Patienten nach Sorafenib und einem Alpha-Fetoprotein-Wert von ≥ 400 ng/ml. 	3.71	<p>Evidenzbasierte Empfehlung</p> <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"> i. die Kombinationstherapie mit den Antikörpern Atezolizumab gegen PD-L1 und Bevacizumab gegen VEGF; ii. die Kombinationstherapie mit den Antikörpern Durvalumab gegen PD-L1 und Tremelimumab gegen CTLA-4; iii. Tyrosinkinase-Inhibitoren mit Sorafenib und Lenvatinib, und für Regorafenib und Cabozantinib nach einer Vortherapie mit Sorafenib; <p>den VEGF-R2 Antikörper Ramucirumab für Patienten nach Sorafenib und einem Alpha-Fetoprotein-Wert von ≥ 400 ng/ml.</p>
3.75	<p>Evidenzbasierte Empfehlung</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 Tumorlokalisation, die lokoregionär</p>	3.72	<p>Evidenzbasierte Empfehlung</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</p>

	Version 3.0		Version 4.0
	nicht kontrolliert oder reseziert werden kann. Patienten mit einer Kontraindikation für A+B soll eine Erstlinientherapie mit einem der beiden Tyrosinkinase-Inhibitoren Lenvatinib oder Sorafenib angeboten werden.		Tumorlokalisation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann. Patienten mit Kontraindikationen für A+B und D+T soll eine Erstlinientherapie mit einem der beiden Tyrosinkinase-Inhibitoren Lenvatinib oder Sorafenib angeboten werden.
3.77	Konsensbasierte Empfehlung 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.	3.74	Evidenzbasierte Empfehlung 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.
3.80	Konsensbasierte Empfehlung Die Überlegenheit von Atezolizumab und Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib führt zu einer Verschiebung der zuvor etablierten Therapielinien.		Nicht mehr in der aktuellen Leitlinie, bei inzwischen vielen verschiedenen Therapieoptionen.
3.81	Konsensbasierte Empfehlung 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.	3.77	Konsensbasierte Empfehlung 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.
3.85	Konsensbasierte Empfehlung 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 zugelassene	3.81	Evidenzbasierte Empfehlung 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 zugelassene Therapie

	Version 3.0		Version 4.0
	Therapie mehr zur Verfügung steht, kann eine Immuntherapie angeboten werden.		mehr zur Verfügung steht, kann eine Immuntherapie angeboten werden.
		3.82	<p>Evidenzbasiertes Statement</p> <p>Für das fibrolamelläre HCC (flHCC) 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>Evidenzbasiertes Statement</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>Konsensbasierte Empfehlung</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>Evidenzbasierte Empfehlung</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>Konsensbasierte Empfehlung</p> <p>Wenn Tumoren ohne Fernmetastasen primär nicht als kurativ eingeschätzt wurden und ein Ansprechen unter einer</p>

	Version 3.0		Version 4.0
			Tumorthherapie zeigen, sollte eine erneute Vorstellung im Tumorboard mit der Frage einer sekundären potentiell kurativen Therapie erfolgen.
		4.16	Konsensbasierte Empfehlung 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	Evidenzbasierte Empfehlung Als Systemtherapie soll in der Erstlinie die Kombination Gemcitabin und Cisplatin angeboten werden.	4.40	Evidenzbasierte Empfehlung Als Systemtherapie soll in der Erstlinie die Kombination Durvalumab , Gemcitabin und Cisplatin angeboten werden.
4.44	Konsensbasierte Empfehlung 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	Evidenzbasierte Empfehlung 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	Evidenzbasierte Empfehlung Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom

	Version 3.0		Version 4.0
			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.
4.48	<p>Konsensbasierte Empfehlung</p> <p>Nach Versagen mindestens einer vorherigen Therapielinie kann eine Irinotecan-haltige Therapie angeboten werden.</p>	4.47	<p>Evidenzbasierte Empfehlung</p> <p>Nach Versagen mindestens einer vorherigen Therapielinie kann eine Irinotecan-haltige Therapie angeboten werden.</p>

6.2 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

6.2.1 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 9: 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 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
Arbeitsgemeinschaft Psychoonkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (PSO)	Prof. Dr. Andreas Stengel
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO)	Prof. Dr. Thomas Brunner PD Dr. Eleni Gkika
Arbeitsgemeinschaft Soziale Arbeit in der Onkologie (ASO) in DKG	Anne Taubert

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
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
Assoziation Chirurgische Onkologie (ACO)	Prof. Dr. Hans Jürgen Schlitt
Bundesverband Deutscher Pathologen	Prof. Dr. Matthias Evert Prof. Dr. Peter Schirmacher
Deutsche Gesellschaft für Allgemein- u. Viszeralchirurgie (DGAV)	Prof. Dr. Karl-Jürgen Oldhafer Prof. Dr. Daniel Seehofer
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (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 Prof. Dr. Mathias Plauth - *Mandatsträger hat an diesem Update nicht mitgewirkt
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)	Prof. Dr. Peter Galle Prof. Dr. Andreas Geier Prof. Dr. Martin Götz Prof. Dr. Tom Lüdde Prof. Dr. Nisar P. Malek Prof. Dr. Ruben Plentz Prof. Dr. Arndt Vogel
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)	Prof. Dr. Huu Phuc Nguyen
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	Prof. Dr. Marianne Sinn
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)	Prof. Dr. Michael Bitzer Prof. Dr. Jörg Trojan
Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimal-invasive Therapie (DeGIR)	Prof. Dr. Andreas Mahnken Prof. Dr. Philippe L. Pereira

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
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 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 Prof. Dr. Cihan Gani Dr. David Krug
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V. (DEGUM)	PD Dr. Barbara Schellhaas 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 Prof. Dr. Heiner Wedemeyer
Deutsche Röntgengesellschaft e.V. (DRG)	Prof. Dr. Thomas Helmberger Prof. Dr. Peter Huppert Prof. Dr. Philipp Paprottka Prof. Dr. Thomas J. Vogl Prof. Dr. Frank Wacker
Deutsche Transplantationsgesellschaft (DTG)	Prof. Dr. Silvio Nadalin
Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK) e.V.	Reina Tholen - bis 06/2022
Eingeladene Fachexperten (ohne Stimmrecht)	Prof. Dr. Ralf-Thorsten Hoffmann Prof. Dr. Jürgen Pohl Prof. Dr. Peter Reimer Prof. Dr. Oliver Waidmann Prof. Dr. Daniel Wildner Prof. Dr. Marcus-Alexander Wörns

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)	Prof. Dr. Irene Schmid
Lebertransplantierte Deutschland e.V.	Jutta Riemer

6.2.2 Koordination

Prof. Dr. Nisar P. Malek

Ärztlicher Direktor Medizinische Klinik Universitätsklinikum Tübingen

Prof. Dr. Michael Bitzer

Stellvertretender Ärztlicher Direktor Medizinische Klinik Universitätsklinikum Tübingen

Prof. Dr. Peter R. Galle

Ärztlicher Direktor Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Dr. Sabrina Groß

Ärztin in Weiterbildung Medizinische Klinik Universitätsklinikum Tübingen

6.2.3 Weitere Beteiligte (ohne Stimmrecht)

Tabelle 10: Beteiligte Expert*innen

Beteiligte Experten	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

6.2.4 Arbeitsgruppen

Tabelle 11: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
AG I. Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung	Prof. Dr. Andreas Geier, Prof. Dr. Jörg Trojan 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	Prof. Dr. Peter Schirmacher Prof. Dr. Frank Dombrowski, Prof. Dr. Matthias Evert, Prof. Dr. Huu Phuc Nguyen, Prof. Dr. Andrea Tannapfel
AG II.II Bildgebende Diagnostik	Prof. Dr. Martin Götz, Prof. Dr. Philipp Paprottka 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	Prof. Dr. Thomas Helmberger, Prof. Dr. Silvio Nadalin, Prof. Dr. Philippe L. Pereira, Prof. Dr. Daniel Seehofer 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

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
	Oldhafer, Jutta Riemer, Prof. Dr. Hans Jürgen Schlitt, Prof. Dr. Christian la Fougère
AG III.II. Systemtherapie	Prof. Dr. Michael Bitzer, Prof. Dr. Peter Galle, Prof. Dr. Nisar P. Malek 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	Prof. Dr. Philipp Lenz 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	Dr. Markus Follmann, PD Dr. Simone Wesselmann Prof. Dr. Michael Bitzer, Dr. Susanne Blödt, Dr. med. 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 sind fett markiert.	

6.2.5 Patientenbeteiligung

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung von zwei Patientenvertretern 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.

6.3 Grundlagen der Methodik

6.3.1 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: 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	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 methodisch	Nicht anwendbar

Frage	Level 1*	Level 2*	Level 3*	Level 4*	Level 5
	(Inception cohort study)			er Qualität ^{1**}	
Hilft dieses Vorgehen? (Nutzen der Intervention)	Systematische Übersichtsarbeit von randomisierten Studien oder N-von-1-Studien ²	Randomisierte Studie oder Beobachtungsstudie mit dramatischen Effekten	Kontrollierte Kohortenstudie/ Follow-up-Studie ^{3**}	Fallserien oder Fall-Kontroll-Studien oder Studien mit historischen Kontrollen*	Expertenmeinung basierend auf pathophysiologischen Überlegungen
Was sind häufige Nebenwirkungen? (Schaden der Intervention)	Systematische Übersichtsarbeit von entweder randomisierten Studien oder eingebetteten Fall-Kontroll-Studien ⁴ 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 Früherkennungs-	Systematische Übersichtsar	Randomisierte Studie	Kontrollierte Kohortenstu		

Frage	Level 1*	Level 2*	Level 3*	Level 4*	Level 5
Test sinnvoll? (Screening)	beit von randomisiert en Studien		die/ Follow-up-Studie**		

* 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.

** Grundsätzlich gilt: Ein systematischer Überblick ist immer besser als eine Einzelstudie.

***Konsekutiver Einschluss = Patienten werden fortlaufend rekrutiert.

1 Zur Qualitätsbeurteilung kann u.a. das STROBE-Statement verwendet werden: <http://www.strobe-statement.org/index.php?id=strobe-aims>.

2 Einzelpatientenstudien, bei denen die Patienten abwechselnd Intervention und Kontrollintervention erhalten.

3 Nachbeobachtungsstudie einer Population aus einem abgeschlossenen RCT.

4 Studie, bei der aus einer laufenden Kohortenstudie Fälle und Kontrollen gezogen werden.

Übersetzung des englischen Originaltextes von Dr. M. Nothacker, MPH (AWMF); Dr. M. Follmann, MPH, MSc (OL) und Dipl.-Soz.Wiss. T. Langer (OL)

6.3.2 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 7 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 12: Schema der Empfehlungsgraduierung

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

Tabelle 13: 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.

6.3.3 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.

6.3.4 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".

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Abkürzungsverzeichnis.....	11
Tabelle 2: HCC-Risikobewertung bei HCV, HBV, NASH und NAFLD.....	17
Tabelle 3: Übersicht der gängigsten Selektionskriterien zur Lebertransplantation	25
Tabelle 4: Definitionen	25
Tabelle 5: Typische Merkmale der CCA-Subtypen	43
Tabelle 6: Molekulare Alterationen beim small duct iCCA	45
Tabelle 7: Qualitätsindikatoren	55
Tabelle 8: Änderungen gegenüber der Version 3.0	59
Tabelle 9: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	65
Tabelle 10: Beteiligte Expert*innen	69
Tabelle 11: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder.....	69
Tabelle 12: Schema der Empfehlungsgraduierung	73
Tabelle 13: Konsensstärke	74

8 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Diagnostikalgorithmus HCC	23
Abbildung 2: Therapiealgorithmus HCC in Zirrhose	31
Abbildung 3: Therapiealgorithmus des HCC in Zirrhose im Stadium A1 und A2	32
Abbildung 4: Sequenztherapie beim HCC innerhalb der zugelassenen Indikationen	36
Abbildung 5: Diagnosealgorithmus eines Patienten mit einem Verdacht auf ein Cholangiokarzinom.....	47
Abbildung 6: Sequenztherapie beim Cholangiokarzinom	54

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. 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>
3. 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>
4. 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>
5. 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>
6. 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>
7. 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>
8. 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/>
9. 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/>
10. 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/>
11. 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
12. 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%20J%20Clin%20Nutr-2015-Aleksandrova-1498-508.pdf>

13. 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/>
14. 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>
15. 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>
16. 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>
17. 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>
18. 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>
19. 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
20. Burrel 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>
21. Haradome H, Grazioli L, Tinti R, Morone M, Motosugi U, Sano K, et al. Additional value of gadoxetic 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>
22. 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>
23. 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/>
24. Strobel D, Jung E, Ziesch M, Praktinjo 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/>
25. 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/>
 26. 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>
 27. 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)
 28. 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)
 29. 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>
 30. 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>
 31. 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://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/cncr.10384>
 32. 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/>
 33. 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)
 34. 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>
 35. 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)

36. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69:182-236. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827818302150>
37. 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>
38. 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>
39. 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
40. 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>
41. 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>
42. Sneider 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
43. 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/>
44. 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/>
45. 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/>
46. 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>
47. 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>
48. 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>
49. 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
50. 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>
51. 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>
52. 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>
53. 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>
54. 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
55. 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
56. 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>
57. 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>
58. 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>
59. 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
60. 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>

61. Abdel-Rahman O, Elsayed Z. Yttrium-90 microsphere radioembolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;1:Cd011313
62. 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>
63. 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>
64. 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/getfile.php?fileID=45631>
65. 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>
66. 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/>
67. 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/>
68. 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/>
69. 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/>
70. 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/>
71. 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>
72. 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>
73. 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

74. 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
75. 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>
76. 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 α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20:282-296
77. 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/>
78. 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>
79. 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)
80. Ganten TM, Stauber RE, Schott E, Malfertheiner 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>
81. 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>
82. 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.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)36863-2/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)36863-2/pdf)
83. 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>
84. 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/>
85. 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/>

86. 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>
87. 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>
88. 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>
89. Meyer T, Fox R, Ma YT, Ross PJ, James MW, Sturges 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)
90. 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>
91. 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/>
92. 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/>
93. 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/>
94. 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/>
95. Kudo M, Finn R, Edeline J, Cattani 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/>
96. 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/>
97. 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>

98. 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>
99. 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>
100. 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>
101. 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>
102. 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>
103. 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>
104. 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
105. 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/>
106. 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>
107. 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>
108. 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>
109. 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/>
110. 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
111. 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>

112. Wongjarupong N, Assavapongpaiboon B, Susantitaphong P, Cheungpasitporn W, Treprasertsuk 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
113. 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>
114. 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>
115. Zhang H, Zhu J, Ke F, Weng M, Wu X, Li M, et al. Radiological Imaging for Assessing the Respectability 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>
116. 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>
117. Navaneethan U, Hasan MK, Lourdusamy 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>
118. 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>
119. 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>
120. 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/>
121. 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/>
122. 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%3DIihub>
123. Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthony 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>

124. 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>
125. 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
126. 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>
127. 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/>
128. Oh D, Ruth He A, Qin S, Chen L, Okusaka T, Vogel A, et al. Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. *NEJM Evidence*. 2022;1:EVIDoa2200015. URL: <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200015>
129. 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/>
130. 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/>
131. 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/>
132. 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/>
133. 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/>
134. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK. Entwicklung von leitlinienbasierten Qualitätsindikatoren Methodenpapier für das Leitlinienprogramm Onkologie, Version 21. 2017; URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/methodik/grundlegende-informationen-zur-methodik>
135. 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

136. 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
137. 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
138. 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
139. 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>
140. 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>
141. 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>
142. 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
143. 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>
144. 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>
145. 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
146. 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
147. 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
148. 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
149. 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
150. Werner JD, Frangakis C, Ruck JM, Hong K, Philosophe 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
151. 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
152. 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>
153. 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>
154. 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)
155. 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
156. 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>
157. 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>
158. 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)
159. 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/>
160. 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>
161. 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>
162. Takayasu K, Aarii S, Sakamoto M, Matsuyama Y, Kudo M, Kaneko S, et al. Impact of resection and ablation for single hypovascular hepatocellular carcinoma ≤ 2 cm analysed with propensity score weighting. Liver Int. 2018;38:484-493. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/liv.13670>
163. 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>
164. 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)
165. 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
166. 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
167. 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
168. 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
169. 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
170. 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
171. 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>
172. 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
173. 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>
174. 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>
175. 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>
176. 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>
177. 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
178. 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>
179. 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>
180. 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
181. 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-?download=true>
182. 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>
183. 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>
184. 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>
185. 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

186. 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>
187. 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
188. 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
189. 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>
190. 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>
191. 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>
192. 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>
193. 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
194. 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>
195. 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
196. 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>
197. 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://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27382341/>

198. 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
199. 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>
200. Zhou X, Tang Z, Wang J, Lin P, Chen Z, Lv L, et al. Doxorubicin-eluting beads versus conventional transarterialchemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7:3892-903
201. 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>
202. 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
203. 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
204. 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>
205. 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>
206. 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>
207. 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>
208. 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
209. 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>
210. 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>

211. 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
212. 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>
213. 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>
214. 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
215. Wronka KM, Grąt M, Stytułkowski 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
216. 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>
217. 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>
218. 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
219. 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/gnl-09-791.pdf>
220. 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
221. 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
222. 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

223. 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
224. 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
225. 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>
226. 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
227. 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
228. 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>
229. 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>
230. 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
231. 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
232. 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>
233. 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
234. 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
235. 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/esmooopen-2018-000379.pdf>
236. 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>

237. 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>
238. 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
239. 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>
240. 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
241. 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>