

Der Radiologe

Zeitschrift für diagnostische und interventionelle Radiologie,
Radioonkologie, Nuklearmedizin

Organ des Berufsverbandes der Deutschen Radiologen e.V. (BDR)

Elektronischer Sonderdruck für

P.L. Pereira

Ein Service von Springer Medizin

Radiologe 2014 · 54:642–653 · DOI 10.1007/s00117-014-2656-0

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

C.M. Sommer · U. Stampfl · H.U. Kauczor · P.L. Pereira

Nationale S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom

Diese PDF-Datei darf ausschließlich für nichtkommerzielle Zwecke verwendet werden und ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen – hierzu zählen auch soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Austauschplattformen.

Radiologe 2014 · 54:642–653
DOI 10.1007/s00117-014-2656-0
Online publiziert: 18. Juli 2014
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

C.M. Sommer¹ · U. Stampfl¹ · H.U. Kauczor¹ · P.L. Pereira²

¹ Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Radiologische Klinik, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg

² Klinik für Radiologie, minimal-invasive Therapien und Nuklearmedizin, Heilbronn-Franken Cancer Center, SLK-Kliniken Heilbronn GmbH, Heilbronn

Nationale S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom

Infobox

Das Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, die Deutschen Krebsgesellschaft e. V. und die Deutsche Krebshilfe e. V. sind die Herausgeber der deutschen S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms“ (Leitlinienprogramm Onkologie [Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF]: Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Kurzversion 1.0, AWMF-Registrierungsnummer 032-053OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html> [86]). Die federführende Fachgesellschaft bei der Erstellung und Aktualisierung war bzw. ist die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). Die Finanzierung erfolgt durch die Deutsche Krebshilfe.

Einführung

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist die dritthäufigste Krebstodesursache weltweit mit 1-, 2- und 3-Jahres-Überlebensraten von 72, 34 und 17% [1]. In Abhängigkeit von der Pathogenese können bzgl. des Therapieansprechens deutliche Unterschiede zwischen den publizierten Patientenkollektiven beobachtet werden. Die in den letzten Jahren zu verzeichnende Zunahme der Inzidenz von HCCs in den westlichen Industrienationen ist auf die steigende Anzahl von Patienten mit chronischen Lebererkrankungen (insbesondere Hepatitis-B- und -C-Virus-Infektionen, alkoholtoxische Lebererkrankung und nichtalkoholische Fettlebererkrankung) zurückzuführen [2]. Besondere Komplexität bei der Behandlung des HCC besteht in den zahlreichen unterschiedlichen Dia-

gnose- und Therapieoptionen, die in Abhängigkeit von der Pathogenese und der Leberfunktion sowie tumorstadiengerecht sinnvoll eingesetzt werden müssen [3].

Unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) wurde im Jahr 2011 ein Projekt zur Erstellung evidenzbasierter Leitlinien für die Behandlung von Patienten mit HCC initiiert, welches im Jahr 2013 als nationale S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms“ im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft publiziert und klinisch implementiert wurde. Ziel dieser Leitlinie ist die Optimierung der Patientenversorgung unter besonderer Berücksichtigung von Qualitätsindikatoren bzw. standardisierter Methoden der Qualitätssicherung. Involviert in die Erstellung war eine Expertenkommission bestehend aus Mandatsträgern und Plenumsmitgliedern aus zahlreichen deutschen medizinischen Fachgesellschaften, Berufsverbänden und Vereinigungen. Nach Definition 7 relevanter Themengebiete erfolgte die systematische Literaturrecherche unter Berücksichtigung nationaler und internationaler Leitlinien und Publikationen. Letztendlich wurden 74 Volltexte bei der Erstellung berücksichtigt [4]. Die Formulierung der Leitlinie erstreckte sich von der Anmeldung bei der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) im Januar 2009 und endete mit dem formalen Abschluss am 23.05.2013. Die Langversion ist unter „[gramm-onkologie.de/OL/leitlinien.html“ einsehbar.](http://www.leitlinienpro-</p></div><div data-bbox=)

Der vorliegende Artikel stellt einen zusammenfassenden kommentierten tabellarischen Überblick der S3-Leitlinie dar unter Verwendung der publizierten Kurzversion (Leitlinienprogramm Onkologie [Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF]: Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Kurzversion 1.0, AWMF-Registrierungsnummer 032-053OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html> [86]).

Methodik

Spezifische methodische Grundlagen

Das Schema des Oxford Centre for Evidence-based Medicine (Version März 2009) wurde für die Klassifikation des Verzerrungsrisikos der identifizierten Studien verwendet (■ Tab. 1). Dabei erfolgt eine Einteilung über Nutzen einer Therapie, prognostischer Aussagekraft und diagnostischer Wertigkeit. Neben der Bestimmung des Evidenzniveaus wird in dieser Leitlinie eine Empfehlungsgraduierung vorgenommen. Die Klassifikation erfolgt anhand von 3 Empfehlungsgraden, die auch in der Formulierung der Empfehlungen berücksichtigt werden (■ Tab. 2). Zur detaillierten Methodik über die Ver-

Dieser Beitrag enthält Auszüge aus der S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms“. Mit freundlicher Genehmigung des Leitlinienprogramms Onkologie.

Tab. 1 Evidenzgraduierung nach Oxford (Version März 2009) ^a					
Level	Therapy/Prevention, Etiology/Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis/Symptom prevalence study	Economic and decision analyses
1a	SR (with homogeneity) of RCTs	SR (with homogeneity) of inception cohort studies; CDR validated in different populations	SR (with homogeneity) of level 1 diagnostic studies; CDR with level 1b studies from different clinical centres	SR (with homogeneity) of prospective cohort studies	SR (with homogeneity) of level 1 economic studies
1b	Individual RCT (with narrow confidence interval)	Individual inception cohort study with >80% follow-up; CDR validated in a single population	Validating cohort study with good reference standards; or CDR tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses
1c	All or none	All or none case-series	Absolute SpPins and SnNouts	All or none case-series	Absolute better-value or worse-value analyses
2a	SR (with homogeneity) of cohort studies	SR (with homogeneity) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with homogeneity) of Level >2 diagnostic studies	SR (with homogeneity) of Level 2b and better studies	SR (with homogeneity) of Level >2 economic studies
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; derivation of CDR or validated on split-sample only	Exploratory cohort study with good reference standards; CDR after derivation, or validated only on split-sample or databases	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses
2c	„Outcomes“ research; ecological studies	„Outcomes“ research		Ecological studies	Audit or outcomes research
3a	SR (with homogeneity) of case-control studies		SR (with homogeneity) of Level 3b and better studies	SR (with homogeneity) of Level 3b and better studies	SR (with homogeneity) of Level 3b and better studies
3b	Individual case-control study		Nonconsecutive study; or without consistently applied reference standards	Nonconsecutive cohort study, or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies)	Case-control study, poor or nonindependent reference standard	Case-series or superseeded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or „first principles“	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or „first principles“	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or „first principles“	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or „first principles“	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on economic theory or „first principles“

^aLeitlinienprogramm Onkologie. (Nach [86], Kurzversion 1.0). SR Systematic Review, RCT Randomized Controlled Trial, CDR Clinical Decision Rule.

gabe der Empfehlungen s. Kurzversion der Leitlinie [86]. Des Weiteren erfolgen Klassifikationen mittels „Statements“ und „Good Clinical Practice“.

„Statements“ werden in der Leitlinie wie folgt definiert:

„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 Konsensverfahrens verabschiedet und können

entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen“.

„Good Clinical Practice“ ist in der Leitlinie wie folgt festgelegt:

„Als Good Clinical Practice (GCP) werden Empfehlungen bezeichnet, zu denen keine Recherche nach Literatur durchgeführt wurde. In der Regel adressieren diese Empfehlungen Vorgehensweisen der guten klinischen Praxis, zu denen keine wissenschaftlichen Studien notwendig sind bzw. erwartet werden können. Für die Graduierung der GCPs wurden keine Symbole verwendet,

die Stärke der Empfehlung ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in **Tab. 2**“.

Inhalt

Im Folgenden soll ein zusammenfassender kommentierter tabellarischer Überblick über die konsentierten und abgestimmten Empfehlungen und Statements zu Diagnostik und Therapie des HCC entsprechend der aktuellen deutschen S3-Leitlinie gegeben werden [86].

Diagnostik

Hierzu s. [Tab. 3](#), [4](#), [5](#), [6](#), [Abb. 1](#), [Tab. 7](#), [Abb. 2](#).

Kommentar

Die nichtinvasive Diagnostik des HCC mittels bildmorphologischer und laborchemischer Methodik wurde erstmals vor etwas mehr als einer Dekade propagiert [20]. Entsprechend den aktuellen europäischen Leitlinien ist die nichtinvasive Schnittbilddiagnose des HCC für >1 cm messende fokale Läsionen in einer zirrhotischen Leber klinischer Standard [21]. Entsprechend einem Übersichtsartikel aus dem Jahr 2006 liegen Sensitivität und Spezifität für die Sonographie bei 60,5 bzw. 96,9%, für die CT bei 67,5 bzw. 92,5% und für die MRT bei 80,6 bzw. 84,8% [12]. In einer aktuelleren MRT-Studie mit radiologisch-pathologischer Korrelation (Evidenzniveau Ib [Evidenzgraduierung nach Oxford], positivem und negativem Wahrscheinlichkeitsquotient von >10 bzw. <0,1) betragen Sensitivität, Spezifität sowie positiver und negativer prädiktiver Wert 94, 98, 99 und 91% [22]. Obwohl der Stellenwert der kontrastmittelgestützten Schnittbildgebung in klinischen Studien validiert ist, gibt es Publikationen mit radiologisch diagnostiziertem HCC ohne histologisches Korrelat im Resektionspräparat. Die bildgeführte perkutane Tumorbiopsie stellt eine probate Methode zur Erhöhung der diagnostischen Sicherheit bei Patienten mit Verdacht auf HCC dar. In Abhängigkeit von der verwendeten Punktionstechnik sowie der Läsionsgröße (kritischer Schwellenwert von 10 mm) wird die Sensitivität der Leberbiopsie mit 66–93% angegeben [23]. Dabei ist festzuhalten, dass die Rate an nicht aussagekräftigen Proben zwischen 2 und 11% sowie das Risiko der Tumorzellverschleppung zwischen 0 und 5,1% liegen [23]. Für die Subgruppe der sogenannten frühen HCC ist der optimale diagnostische Algorithmus noch nicht abschließend definiert, jedoch erscheint die Verwendung spezifischer Kategorisierungssysteme (z. B. Liver Imaging Reporting and Data System [LI-RADS]) angezeit [24, 25].

Radiologe 2014 · 54:642–653 DOI 10.1007/s00117-014-2656-0
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

C.M. Sommer · U. Stampfl · H.U. Kauczor · P.L. Pereira

Nationale S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom

Zusammenfassung

Klinisches/methodisches Problem. Evidenzbasierter diagnostischer und therapeutischer Algorithmus bei hepatozellulärem Karzinom.

Radiologische Standardverfahren. Ultraschall, Computertomographie, Magnetresonanztomographie, bildgeführte perkutane Biopsie, perkutane Thermoablation, transarterielle Chemoembolisation.

Methodische Innovationen. Leitliniengerechte Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms.

Leistungsfähigkeit. Die Formulierung der deutschen S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms“ erfolgte unter besonderer Berücksichtigung von Qualitätsindikatoren bzw. standardisierter Methoden der Qualitätssicherung.

Bewertung. Im Jahr 2013 wurde die deutsche S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms“ im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft publiziert bzw. klinisch implementiert.

Empfehlung für die Praxis. Die deutsche S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms“ ist als nationaler Goldstandard anzusehen mit dem Ziel, die Patientenversorgung zu optimieren.

Schlüsselwörter

Leitlinienprogramm · Standardisierte Behandlung · Transarterielle Chemoembolisation (TACE) · Ablation · Radiofrequenzablation

National S3 guidelines on hepatocellular carcinoma

Abstract

Clinical/methodical issue. Evidence-based therapeutic and diagnostic algorithm for hepatocellular carcinoma.

Standard radiological methods. Ultrasound, computed tomography, magnetic resonance imaging, image-guided percutaneous biopsy, percutaneous thermal ablation and transarterial chemoembolization.

Methodical innovations. Diagnostic and therapy of hepatocellular carcinoma according to the official German interdisciplinary guidelines.

Performance. The formulation of the German S3 guidelines on diagnosis and therapy of hepatocellular carcinoma was performed under special consideration of quality indicators and standardized quality improvement methods.

Achievements. In 2013 the German S3 guidelines on diagnosis and therapy of hepatocellular carcinoma were published and clinically implemented as part of the nationwide guideline program in oncology of the Deutsche Krebsgesellschaft (German Cancer Society).

Practical recommendations. The German S3 guidelines on diagnosis and therapy of hepatocellular carcinoma have to be considered as the national gold standard with the goal of optimization of patient care.

Keywords

Guidelines program · Standardized treatment · Transarterial chemoembolization (TACE) · Ablation · Radiofrequency ablation

Therapie

Kurative bzw. auf die Leber beschränkte Verfahren

Hierzu s. [Tab. 8](#), [9](#), [10](#) und [Abb. 2](#).

Kommentar

Die Lebertransplantation, die Ablation und die Resektion stellen die einzigen kurativen Therapien des HCC dar. Die Lebertransplantation hat den Vorteil, die Leberzirrhose mit zu behandeln. Dement-

sprechend soll bei allen Patienten mit Leberzirrhose und Tumorstadien innerhalb der Mailand-Kriterien die Möglichkeit der Listung evaluiert werden. Die Richtlinien der Bundesärztekammer sind dabei einzuhalten. Zur Vermeidung eines Tumorprogresses während der Wartezeit können Radiofrequenzablation (RFA), transarterielle Chemoembolisation (TACE) oder Resektion eingesetzt werden. Bei Patienten mit Leberzirrhose und 1–3 HCCs <3 cm ist entweder eine Resektion oder eine RFA indiziert.

Tab. 2 Empfehlungsgraduierung ^a		
Empfehlungsgrad	Beschreibung	Syntax
A	Starke Empfehlung	Soll
B	Empfehlung	Sollte
0	Empfehlung offen	Kann

^aNach [86], Kurzversion 1.0.

Tab. 3 Biopsie und Histopathologie	
Empfehlung	Empfehlungsgrad/Evidenzniveau/Quellen
Biopsische Verfahren sollen nur dann eingesetzt werden, wenn sich aus den Befunden eine therapeutische Konsequenz ergeben kann	GCP
Die Typisierung des HCC soll sich nach der aktuellen WHO-Klassifikation richten. Hierbei sind zum einen Sonderformen (fibrolamelläres HCC) und mischdifferenzierte Tumoren (kombiniertes HCC/ICC) und auch das frühe HCC vom progredienten HCC zu unterscheiden. Gegebenenfalls ist eine Unterscheidung von Sonderformen des intrahepatischen Cholangiokarzinoms, Lebermetastasen und auch benignen Lebertumoren erforderlich	GCP
Die Bearbeitung und Befundung eines Resektats oder Explantats soll die Ausdehnung des Tumors (Staging) gemäß der aktuellen TNM-Klassifikation, seinen Typ (Typing) und Differenzierungsgrad (Grading) und den Status des Resektates (R-Klassifikation) sowie den Status der nichttumorösen Leber ermitteln	GCP
Die Diagnose eines HCC kann in vielen Fällen mithilfe der konventionellen Histologie gestellt werden. In Abhängigkeit vom histopathologischen Erscheinungsbild können weitere, insbesondere immunhistologische Untersuchungen zur Sicherung der Diagnose eingesetzt werden	GCP

GCP Good Clinical Practice, HCC hepatozelluläres Karzinom, ICC intrahepatisches Cholangiokarzinom, TNM Tumor-Lymphknoten-Metastasen.

Tab. 4 Bildgebende Verfahren	
Empfehlung	Empfehlungsgrad/Evidenzniveau/Quellen
Die arterielle Hypervaskularisation mit raschem Auswaschen des Kontrastmittels und relativer Kontrastumkehr zum umgebenden Leberparenchym ist bei Patienten mit Hochrisiko ein ausreichend sicherer Nachweis eines HCC ^a	ST/2b/De novo [5, 6, 7, 8]
Dieses Kontrastverhalten soll mit einem 3-phasig kontrastverstärkten Schnittbildverfahren nachgewiesen werden	A/2b/De novo [5, 6, 7, 8, 9, 10, 11]
Ausmaß und Gefäßeinbruch des Tumors sollen bei jedem HCC durch ein kontrastmittelverstärktes Schnittbildverfahren beurteilt werden. Bei HCC mit Multifokalität und/oder Verdacht auf Gefäßeinbruch sollen extrahepatische Metastasen des HCC abgeklärt werden	GCP
Für die intrahepatische Ausbreitungsdiagnostik sollte vorzugsweise die KM-MRT eingesetzt werden	B/1a/De novo [12]
Für die extrahepatische Ausbreitungsdiagnostik wird eine Thorax-CT empfohlen	GCP

^aBei Patienten, die innerhalb der Mailand-Kriterien liegen und für eine Lebertransplantation gelistet werden sollen, müssen die Regularien der Eurotransplant beachtet werden.
GCP Good Clinical Practice, HCC hepatozelluläres Karzinom, KM Kontrastmittel.

Tab. 5 Laborparameter	
Empfehlung	Empfehlungsgrad/Evidenzniveau/Quellen
Tumormarker im Serum sollen beim hepatozellulären Karzinom aufgrund der geringen Spezifität nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden	A/1a/AASLD [13]
Tumormarker können im Rahmen der Verlaufsbeurteilung hilfreich sein	GCP

GCP Good Clinical Practice, AASLD American Association for the Study of the Liver.

In einer kontrollierten multizentrischen Studie mit moderner Methodik ergaben sich bei Patienten mit Child-A-Zirrhose und solitärem HCC <3 cm bzgl. der Überlebensraten keine signifikanten Unterschiede zwischen RFA und Resektion (66,2 vs. 74,4%; p=0,353 [65]). Alternativ zur RFA kann die Thermoablation mittels Mikrowellenablation (MWA) durchgeführt werden. Letztgenannter können technische Vorteile (z. B. reduzierter Heat-sink-Effekt), onkologische Vorteile (z. B. höhere lokale Tumorkontrolle) sowie ökonomische Vorteile (z. B. geringere direkte Kosten) im Vergleich zur RFA zugeschrieben werden [66]. Bei Patienten mit Leberzirrhose und 1–3 HCCs zwischen 3 und 5 cm sollte eine individuelle Abwägung zwischen Thermoablation und Resektion interdisziplinär erfolgen. Vor der Durchführung einer RFA wird zur Ausnutzung synergistischer Effekte (z. B. kombinierte ischämisch-toxisch-thermische Tumorzerstörung) die transarterielle Chemoembolisation empfohlen, [67, 68].


In einer Metaanalyse konnten signifikante Vorteile zugunsten einer Kombinationsbehandlung bestehend aus RFA und TACE, verglichen mit der jeweiligen Monotherapie (RFA oder TACE), nachgewiesen werden (z. B. bzgl. des 5-Jahres-Gesamtüberlebens; p<0,00001 [69]). Bei Patienten mit Leberzirrhose und HCCs >5 cm kann bei technischer Operabilität bzw. ausreichender Leberreserve die Indikation zur Resektion gestellt werden. Xu et al. [70] publizierten signifikante Überlebensvorteile für die Kombination von MWA und TACE im Vergleich zur alleinigen TACE bei 136 inoperablen Patienten mit HCC >5 cm. Eine adjuvante systemische Therapie nach Lebertransplantation, Ablation oder Resektion kann derzeit nicht empfohlen werden.

Systemische bzw. nicht auf die Leber beschränkte Verfahren

Hierzu s. [Tab. 11](#) und [Abb. 2](#).

Kommentar

Bei Patienten mit fortgeschrittenem HCC (BCLC C) besteht die Indikation zur systemischen antineoplastischen Therapie. Der Goldstandard ist Sorafenib, ein

Tab. 6 Diagnosealgorithmus (s.  Abb. 1)

Empfehlung	Empfehlungsgrad/Evidenzniveau/Quellen
Malignitätsverdächtige Leberumherde sind in einer therapierelevanten Konstellation unabhängig von der Größe abzuklären, um eine gezielte Therapie primärer und nichtprimärer Lebertumoren möglichst frühzeitig beginnen zu können	GCP
Bei malignitätsverdächtigen Leberumherden <2 cm ohne charakteristisches Kontrastmittelverhalten in der initialen Schnittbildgebung erreicht die Histologie die höchste Spezifität und sollte primär zur diagnostischen Abklärung eingesetzt werden	B/3b/De novo [14, 15, 16, 17]
Bei Leberumherden ≥1 cm kann eine zweite kontrastmittelverstärkte Bildgebung erfolgen	0/2b/De novo [5, 18]
Bei Leberumherden <1 cm sollte der Leberumherd nach 3 Monaten mithilfe des bestgeeigneten kontrastmittelverstärkten Verfahrens kontrolliert werden	B/4/De novo [19]
Bei malignitätsverdächtigen Leberumherden <2 cm ohne charakteristisches Kontrastmittelverhalten in der initialen Schnittbildgebung sind Histologie und kontrastmittelverstärkte bildgebende Verfahren in ihrer Sensitivität und Spezifität bezüglich der Tumordiagnose vergleichbar; primär sollte eine zweite kontrastmittelverstärkte Bildgebung eingesetzt werden. Alternativ kann eine histologische Abklärung erfolgen	B/2b/De novo [5]

GCP Good Clinical Practice.

Tab. 7 Staging und Klassifikation (s.  Abb. 2)

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

pTNM pathologische Klassifikation von Tumor, Lymphknoten und Metastasen, GCP Good Clinical Practice, BCLC Barcelona Clinic Liver Cancer, HCC hepatozelluläres Karzinom.

Tab. 8 Kurative bzw. auf die Leber beschränkte Verfahren

Empfehlung	Empfehlungsgrad/Evidenzniveau/Quellen
Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom sollen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden	GCP

GCP Good Clinical Practice.

Tab. 9 Patienten ohne Leberzirrhose und HCC

Empfehlung	Empfehlungsgrad/Evidenzniveau/Quellen
Patienten mit potenziell resektablem HCC ohne Zirrhose sollen reseziert werden	A/2b/AASLD [13]
Die Beurteilung der Resektabilität soll durch einen in der hepatobiliären Chirurgie erfahrenen Chirurgen erfolgen	GCP

HCC hepatozelluläres Karzinom, AASLD American Association for the Study of the Liver, GCP Good Clinical Practice.

Abkürzungen

AASLD	American Association for the Study of the Liver
AFP	α-Fetoprotein
AHB	Anschlussheilbehandlung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
CDR	Clinical Decision Rule
CEUS	Kontrastmittelsonographie
CECT	Kontrastmittelgestützte Computertomographie
CEMRT	Kontrastmittelgestützte Magnetresonanztomographie
CT	Computertomographie
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankheiten
EASL	European Association for the Study of the Liver
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Empfehlungsgrad, A starke Empfehlung, B Empfehlung, 0 offene Empfehlung, ST Statement
GCP	Good Clinical Practice
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	„Hepatocellular carcinoma“ (hepatozelluläres Karzinom)
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDV	Hepatitis Delta
ICC	Intrahepatisches Cholangiokarzinom
KM	Kontrastmittel
MRT	Magnetresonanztomographie
OL	Leitlinienprogramm Onkologie
PEI	Perkutane Ethanolinjektion
pTNM	Pathologische Klassifikation von Tumor, Lymphknoten und Metastasen
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RFA	Radiofrequenzablation
SR	Systematische Review
ST	Statement
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TNM	Tumor-Lymphknoten-Metastasen
WHO	World Health Organization

oral applizierbarer Multikinaseinhibitor. Im Jahr 2008 konnte in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-3-Studie für Sorafenib im Vergleich zur Kon-

trollgruppe erstmals ein signifikanter Überlebensvorteil nachgewiesen werden (10,7 vs. 7,9 Monate; p=0,0001 [80]). Weitere systemische Therapieoptionen stellen Hormontherapie (z. B. Tamoxifen

Hier steht eine Anzeige.



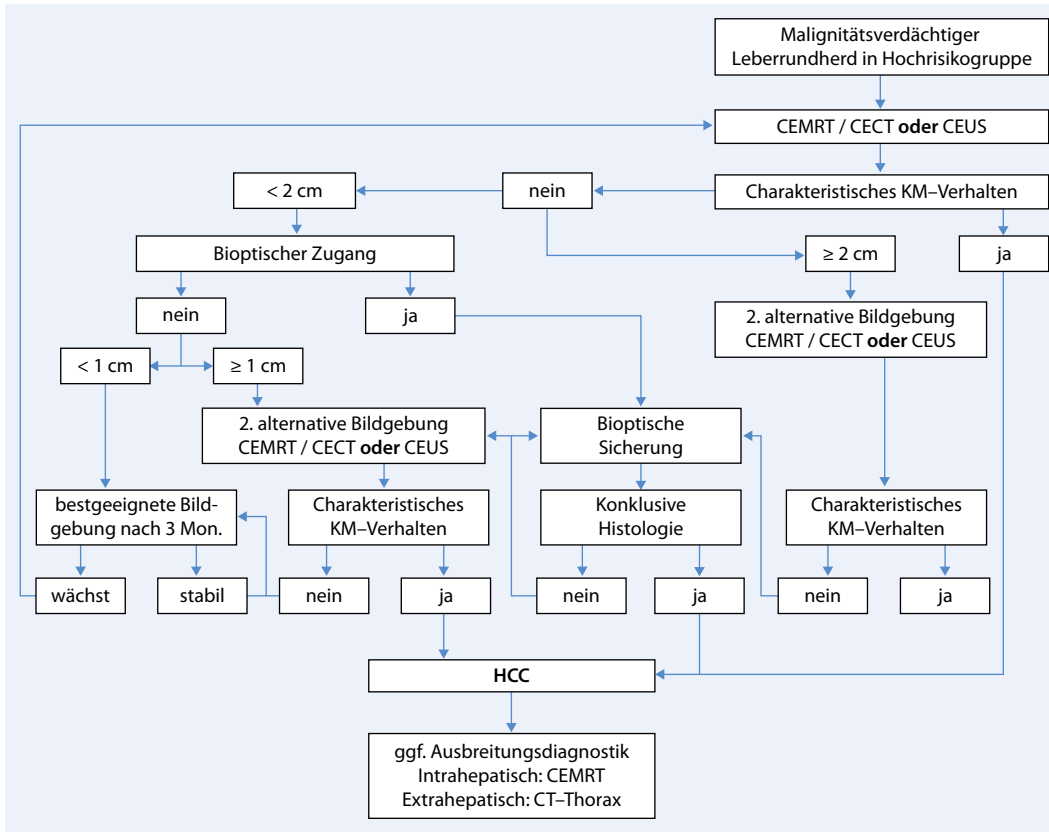


Abb. 1 ◀ Diagnostischer Algorithmus bei malignitätsverdächtigen Leberrundherden. (Nach [86], Kurzversion 1.0, mit Genehmigung). *AWMF* Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, *CEMRT* kontrastverstärkte MRT, *CECT* kontrastverstärkte CT, *CEUS* kontrastverstärkter Ultraschall, *KM* Kontrastmittel, *HCC* hepatozelluläres Karzinom

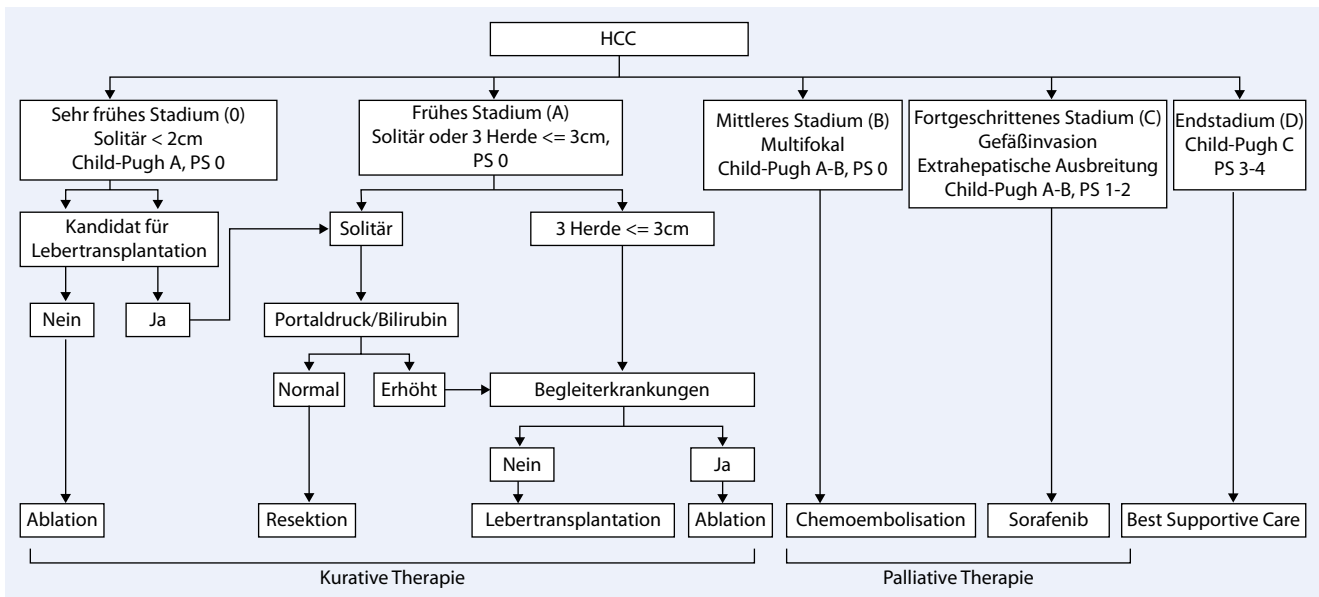


Abb. 2 ▲ Staging und therapeutischer Algorithmus bei hepatozellulärem Karzinom (HCC) entsprechend Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC). *PS* Performancestatus. (Adaptiert nach [85])

und Antiandrogene), systemische Chemotherapie und Immuntherapie (z. B. Bevacizumab) dar [85]. Für letztgenannte Therapien konnte bisher kein Überlebensvorteil nachgewiesen werden (Evidenzniveau Ii A bzw. Iii A, Evidenzgra-

duierung nach National Cancer Institute, <http://www.cancer.gov> [85]).

Supportivtherapien

Hierzu s. ■ **Tab. 12.**

Kommentar

Integrative medizinische Therapien sind wichtige Bestandteile einer modernen Krebsbehandlung. Durch spezialisierte Anwendungen können Patienten mit HCC physische und emotionale Entlastung erfahren.

Tab. 10 Patienten mit Leberzirrhose und HCC

Empfehlung	Empfehlungsgrad/ Evidenzniveau/ Quellen
A. Empfehlungen zur Lebertransplantation	
Das gesicherte HCC ist innerhalb der Mailand-Kriterien (ein Herd <5 cm, maximal 3 Herde <3 cm) eine Indikation für die Lebertransplantation	ST/3/AASLD [13]
Bei Tumoren außerhalb der Mailand-Kriterien kann eine Transplantation erwogen werden ^a	GCP
Bei extrahepatischer Tumormanifestation oder makroskopischer Gefäßinvasion soll eine Lebertransplantation nicht durchgeführt werden	A/4/AASLD [13]
Patienten mit einem HCC, Leberzirrhose und potenziell resektablen/abladierbaren Tumoren sollten in einem Lebertransplantationszentrum vorgestellt werden	GCP
B. Patienten mit 1–3 HCC <3 cm	
Bei Child-A- und Child-B-Zirrhose mit adäquater Leberfunktion und nur gering- oder mäßiggradiger portaler Hypertension (Bilirubin <2 mg/dl; keine Splenomegalie, Thrombozyten >100.000) sollte bei bis 3 HCC-Herden <3 cm eine Radiofrequenzablation (RFA) oder eine Resektion durchgeführt werden	GCP
C. Patienten mit 1–3 HCC 3–5 cm	
Bei Child-A- und Child-B-Zirrhose mit adäquater Leberfunktion und nur gering- oder mäßiggradiger portaler Hypertension (Bilirubin <2 mg/dl; keine Splenomegalie, Thrombozyten >100.000) sollte bei bis zu 3 HCC-Herden >3 cm und <5 cm eine individuelle Abwägung zwischen Radiofrequenzablation (RFA) und Resektion interdisziplinär erfolgen	GCP
Bei Child-A- und Child-B-Zirrhose mit adäquater Leberfunktion und nur gering- oder mäßiggradiger portaler Hypertension (Bilirubin <2 mg/dl; keine Splenomegalie, Thrombozyten >100.000) soll, wenn bei einem HCC-Herd >3 cm und <5 cm eine Radiofrequenzablation (RFA) durchgeführt wird, vorher embolisiert werden	A/1a/De novo [26, 27, 28, 29, 30, 31]
D. Patienten mit Tumoren >5 cm	
Bei Child-A- und Child-B-Zirrhose ^a mit adäquater Leberfunktion und ohne portale Hypertension, geeigneter Lokalisation und ausreichender Leberreserve kann bei einer Tumorgroße >5 cm eine Resektion durchgeführt werden	GCP
Die Resektabilität wird bestimmt durch anatomische und funktionelle Kriterien Die Indikation zur Resektion orientiert sich an der lokalen Resektabilität, den Behandlungsmöglichkeiten eines evtl. extrahepatischen Tumorwachstums und an der allgemeinen Operabilität Die Resektabilität soll durch einen erfahrenen hepatobiliären Chirurgen festgestellt werden	GCP
E. Ablationsverfahren	
Die Radiofrequenzablation (RFA) sollte als Standardmethode der perkutanen Lokalablation des HCC betrachtet werden	B/2b/De novo [32, 33]
Die perkutane Ethanolinjektion (PEI/PAI) soll nicht zur Therapie von HCC genutzt werden, die für eine Resektion oder Radiofrequenzablation (RFA) geeignet sind	A/1a/De novo [34, 35, 36, 37, 38, 39]
F. Bridgingverfahren und Verfahren zum Downstaging	
Bridgingverfahren sollen durchgeführt werden, wenn mit einer längeren Wartezeit bis zur Lebertransplantation zu rechnen ist	GCP
Für das Bridging können Radiofrequenzablation (RFA), transarterielle Chemoembolisation (TACE) oder Resektion eingesetzt werden	0/4/De novo [40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49]
G. Transarterielle Verfahren	
Die transarterielle Chemoembolisation (TACE) soll bei Patienten durchgeführt werden, bei denen ein kuratives Verfahren nicht möglich ist und die folgende Kriterien aufweisen: solitäres oder multifokales HCC ohne extrahepatische Metastasierung und ECOG ≤2, im Stadium Child-Pugh A oder B	A/1b/De novo [62, 63]
Die Indikation zur transarteriellen Chemoembolisation (TACE) soll in einem interdisziplinären Tumorboard gestellt werden	GCP
Im Einzelfall kann die transarterielle Chemoembolisation (TACE) bei nicht führender systemischer Metastasierung erwogen werden	GCP
Die transarterielle Chemoembolisation (TACE) kann bei Patienten bei segmentaler Pfortaderthrombose erwogen werden	GCP
Die transarterielle Chemoembolisation (TACE) soll, dem Vaskularisationsmuster der Tumorherde angepasst, so selektiv wie möglich erfolgen. Intraarterielle Applikationen von Zytostatika und Embolisaten sollen kombiniert werden und möglichst zeitgleich erfolgen. Das Tumorgewebe soll dabei möglichst vollständig devaskularisiert werden	A/1a/De novo [64]
Eine alleinige transarterielle Embolisation kann bei Kontraindikation für ein Chemotherapeutikum durchgeführt werden	GCP
Eine alleinige intraarterielle Chemotherapie sollte nicht durchgeführt werden	GCP
Die Beurteilung des lokalen Therapieansprechens soll mittels kontrastverstärkter CT oder MRT frühestens 4 Wochen und spätestens 3 Monate nach transarterieller Chemoembolisation (TACE) erfolgen. Dabei sollen mehrphasische Untersuchungstechniken eingesetzt werden mit mindestens einer arteriellen und einer portalvenösen Kontrastierungsphase. Im Falle der CT ist nach konventioneller transarterieller Chemoembolisation (TACE) mit Lipiodol zusätzlich eine native Serie erforderlich	GCP
Bei Progress, gutem Ansprechen oder Verschlechterung der Leberfunktion soll eine Wiedervorstellung im Tumorboard erfolgen	GCP

Tab. 10 Patienten mit Leberzirrhose und HCC (Fortsetzung)

Empfehlung	Empfehlungsgrad/ Evidenzniveau/ Quellen
Zur Bewertung des lokalen Ansprechens nach transarterieller Chemoembolisation (TACE) sollen die RECIST- und die EASL-Klassifikation verwendet werden	GCP
H. Strahlentherapie	
Die konventionelle perkutane Strahlentherapie kann bei Patienten mit einem HCC außerhalb von Studien nicht empfohlen werden.	GCP
I. Nachsorge	
Diagnostische Verfahren sollen nur dann eingesetzt werden, wenn sich aus den Befunden eine therapeutische Konsequenz ergeben kann Eine Erfolgskontrolle nach Ablation sollte nach 4 Wochen mittels mehrphasischem Schnittbildverfahren durchgeführt werden Die Nachsorge soll alle 3 bis 6 Monate für 2 Jahre mittels mehrphasischer Schnittbildgebung (bevorzugt MRT) erfolgen Nach Abschluss der Nachsorge sollen die Patienten wieder in das Früherkennungsprogramm eingeschlossen werden Eine extrahepatische Diagnostik in der Nachsorge soll symptomorientiert erfolgen Bei positivem AFP-Befund zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sollte eine AFP-Kontrolle nach Ablation alle 3 Monate für 2 Jahre, dann alle 6 Monate durchgeführt werden	GCP
Die Nachsorge soll in enger Absprache mit dem Transplantationszentrum erfolgen	GCP

^aHierbei müssen die Richtlinien der Bundesärztekammer beachtet werden.
HCC hepatozelluläres Karzinom, *AASLD* American Association for the Study of the Liver, *GCP* Good Clinical Practice, *RECIST* Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, *EASL* European Association for the Study of the Liver, *AFP* α-Fetoprotein.

Tab. 11 Systemische bzw. nicht auf die Leber beschränkte Verfahren

Empfehlung	Empfehlungsgrad/Evi- denzniveau/Quellen
A. Patientenselektion für eine systemische Therapie	
Bei HCC-Patienten im Stadium Child-Pugh A mit Fernmetastasen oder einer hepatischen Tumormanifestation, die lokoregionär nicht kontrolliert werden kann, mit einem ECOG-Status 0–2 und einer Lebenserwartung von >3 Monaten soll eine Systemtherapie mit Sorafenib angeboten werden	A/1a/AASLD [13]
Außer Sorafenib sollten eine Systemtherapie mit Einzelsubstanzen, eine Kombinationschemotherapie, eine intraarterielle Chemotherapie oder eine Kombination von Chemotherapie und Strahlentherapie nur im Rahmen von klinischen Studien durchgeführt werden	B/2a/AASLD [13]
Die palliative Therapie mit Sorafenib sollte nicht über einen symptomatischen und radiologischen Progress hinaus fortgesetzt werden. Die Toxizität der Therapie soll engmaschig überwacht und berücksichtigt werden	GCP
Bei HCC-Patienten im Stadium Child-Pugh B konnte für eine Sorafenibtherapie bisher kein Überlebensvorteil nachgewiesen werden	ST/3b/De novo [71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84]
Bei HCC-Patienten im Stadium Child-Pugh B sollte keine Therapie mit Sorafenib durchgeführt werden	B/3b/De novo [71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84]
Bei HCC-Patienten im Stadium Child-Pugh C soll keine Sorafenibtherapie durchgeführt werden	GCP
B. Indikation für eine Zweitlinientherapie	
Nach Progress unter einer Sorafenibtherapie soll eine bestmögliche supportive Therapie erfolgen. Andere medikamentöse Tumorthérapien sollen nur im Rahmen klinischer Studien erfolgen	GCP
C. Sonderfall nicht-zirrhotische Leber	
Bei Patienten mit einem HCC ohne Leberzirrhose, die lokoregionär nicht kontrolliert werden können, mit einem ECOG-Status 0–2 und einer Lebenserwartung von >3 Monaten besteht die Indikation zu einer Systemtherapie mit Sorafenib Eine systemische Chemotherapie kann bei Sorafenibversagen/ -Unverträglichkeit oder bei Kontraindikationen gegen Sorafenib angeboten werden	GCP

AASLD American Association for the Study of the Liver, *GCP* Good Clinical Practice, *HCC* hepatozelluläres Karzinom, *ECOG* Eastern Cooperative Oncology Group.

Schlussfolgerung

- Erklärtes Ziel des Leitlinienprogramms Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft ist die flächendeckende Verbreitung der Qualitätssteigerung bei der Information und Versorgung von Tumorpatienten.
- Die in diesem Artikel abgebildete kommentierte Zusammenfassung der deutschen S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms“ dient als strukturierter Empfehlungskatalog zur evidenzbasierten standardisierten Behandlung von Patienten mit HCC nach aktuellem Wissensstand.
- Neu diagnostizierte Patienten sollen in einem Tumorzentrum vorgestellt werden, um im Rahmen eines interdisziplinären multimodalen Konzepts optimal betreut zu werden.
- Die neue Leitlinie präzisiert in besonderem Maße Diagnostik, kurative Verfahren bzw. auf die Leber beschränkte Verfahren sowie systemische bzw. nicht auf die Leber beschränkte Verfahren.

Tab. 12 Supportivtherapien

Empfehlung	Empfehlungsgrad/Evidenzniveau/Quellen
A. Ernährung	
Mangelernährung beeinträchtigt die Therapietoleranz und damit die Therapiewirksamkeit. Eine Mangelernährung sollte deshalb verhindert oder behandelt werden	GCP
Mangelernährung ist mit einer eingeschränkten Lebensqualität und Erkrankungsprognose assoziiert. Eine Mangelernährung sollte deshalb verhindert oder behandelt werden	GCP
Für Patienten mit HCC liegen keine spezifischen Studien vor, sodass keine spezifischen Aussagen möglich sind. HCC-Patienten sollten deshalb entsprechend den allgemeinen Empfehlungen für Tumorpatienten betreut und HCC-Patienten mit Leberzirrhose analog zu Zirrhosepatienten ohne HCC behandelt werden	GCP
Eine frühzeitige postoperative Ernährung wird für transplantierte oder chirurgische Patienten mit Leberzirrhose auch beim Vorliegen eines HCC empfohlen, um postoperative Komplikationen – insbesondere Infektionen – zu minimieren	GCP
B. Palliativtherapie	
Der Pruritus sollte analog der AWMF-S2k-Leitlinie Pruritus behandelt werden	GCP
C. Rehabilitation, Sport- und Bewegungstherapie	
Patienten mit HCC sollten im Rahmen ihrer Möglichkeiten zu körperlichen Aktivitäten motiviert werden	GCP
Zur Reduzierung des durch die Tumorerkrankung oder Therapie bedingten Fatiguesyndroms sollte ein sich an der individuellen Belastungsfähigkeit orientierendes Ausdauertraining durchgeführt werden	GCP
Der Nutzen einer Anschlussheilbehandlung und von Rehabilitationsmaßnahmen (hinsichtlich Lebensqualität, Leistungsfähigkeit, krankheitsfreiem Überleben, Gesamtüberleben) ist nicht ausreichend evaluiert. Dennoch sollte den Patienten, die die gesetzlichen Voraussetzungen erfüllen, eine AHB oder Rehabilitation angeboten werden	GCP
Die rehabilitative Therapie soll medizinische, pflegerische, edukative, trainierende, und psychosoziale Maßnahmen umfassen, die dem individuellen Rehabilitationsbedarf angepasst werden	GCP
D. Psychoonkologie	
Die Kommunikation mit Patienten mit HCC und ihren Angehörigen soll in allen Phasen der Erkrankung und durch alle behandelnden Berufsgruppen patientenzentriert erfolgen und sich an deren individuellen Anliegen, Bedürfnissen und Präferenzen orientieren, welche Information, Aufklärung und Beteiligung an Entscheidungen betreffen. Diese individuellen Anliegen, Bedürfnisse und Präferenzen sollen wiederholt im Krankheitsverlauf, insbesondere in kritischen Krankheitsphasen (Diagnose, Rezidiv/Progredienz) erfragt werden	GCP
Die Lebensqualität aus Patientensicht sollte wiederholt im Krankheitsverlauf erfragt werden	GCP
Das psychische Befinden und die psychische Belastung bei Patienten mit HCC sollten im gesamten Krankheitsverlauf wiederholt ermittelt werden	GCP
Angemessene professionelle psychische Unterstützung/Mitbehandlung soll verfügbar sein	GCP
GCP Good Clinical Practice, HCC hepatozelluläres Karzinom, AWMF Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, AHB Anschlussheilbehandlung.	

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. P.L. Pereira
 Klinik für Radiologie, minimal-invasive
 Therapien und Nuklearmedizin, Heilbronn-
 Franken Cancer Center, SLK-Kliniken Heilbronn
 GmbH
 Am Gesundbrunnen 20–28, 74078 Heilbronn
 philippe.pereira@slk-kliniken.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. P.L. Pereira weist auf folgende Beziehung hin: er ist Mitglied der Leitliniengruppe in Funktion des Mandatsträgers der Deutschen Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimal-invasive Therapie (DeGIR). C.M. Sommer, U. Stampfl und H.U. Kauczor geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Parkin DM et al (2001) Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 94(2):153–156
- Bruix J et al (2004) Focus on hepatocellular carcinoma. *Cancer Cell* 5(3):215–219
- Page AJ et al (2014) Hepatocellular carcinoma: diagnosis, management, and prognosis. *Surg Oncol Clin North Am* 23(2):289–311
- Malek NP et al (2014) The diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Dtsch Arztebl Int* 111(7):101–106
- Khalili K et al (2011) Optimization of imaging diagnosis of 1–2 cm hepatocellular carcinoma: an analysis of diagnostic performance and resource utilization. *J Hepatol* 54(4):723–728
- Kim JE et al (2011) Hypervascular hepatocellular carcinoma 1 cm or smaller in patients with chronic liver disease: characterization with gadoteric acid-enhanced MRI that includes diffusion-weighted imaging. *AJR Am J Roentgenol* 196(6):W758–W765
- Forner A et al (2008) Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 47(1):97–104
- Sangiovanni A et al (2010) The diagnostic and economic impact of contrast imaging techniques in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Gut* 59(5):638–644
- Baek CK et al (2012) Hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: a comparison of gadoteric acid-enhanced MRI and multiphasic MDCT. *Clin Radiol* 67(2):148–156
- Addley HC et al (2011) Accuracy of hepatocellular carcinoma detection on multidetector CT in a transplant liver population with explant liver correlation. *Clin Radiol* 66(4):349–356
- Burrell M et al (2003) MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation. *Hepatology* 38(4):1034–1042
- Colli A et al (2006) Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alphafetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 101(3):513–523
- Bruix J, Sherman M (2011) Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 53(3):1020–1022
- Herszenyi L et al (1995) Fine-needle biopsy in focal liver lesions: the usefulness of a screening programme and the role of cytology and microhistology. *Ital J Gastroenterol* 27(9):473–478
- Durand F et al (2001) Assessment of the benefits and risks of percutaneous biopsy before surgical resection of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 35(2):254–258
- Wang P et al (2008) Diagnostic value and complications of fine needle aspiration for primary liver cancer and its influence on the treatment outcome – a study based on 3011 patients in China. *Eur J Surg Oncol* 34(5):541–546
- Caturelli E et al (1996) Cytological vs microhistological diagnosis of hepatocellular carcinoma: comparative accuracies in the same fine-needle biopsy specimen. *Dig Dis Sci* 41(12):2326–2331

18. Leoni S et al (2010) The impact of vascular and nonvascular findings on the noninvasive diagnosis of small hepatocellular carcinoma based on the EASL and AASLD criteria. *Am J Gastroenterol* 105(3):599–609
19. Sheu JC et al (1985) Growth rate of asymptomatic hepatocellular carcinoma and its clinical implications. *Gastroenterology* 89(2):259–266
20. Bruix J et al (2001) Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 35(3):421–430
21. European Association For The Study Of The Liver and European Organisation For Research And Treatment Of Cancer (2012) EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 56(4):908–943
22. Kim SH et al (2009) Gadoteric acid-enhanced MRI versus triple-phase MDCT for the preoperative detection of hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 192(6):1675–1681
23. Müllhaupt B et al (2011) Is tumor biopsy necessary? *Liver Transpl* 17(Suppl 2):S14–S25
24. International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia and The International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia (2009) Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology* 49(2):658–664 (Erratum in: *Hepatology*, 2009, 49(3):1058)
25. Purysko AS et al (2012) LI-RADS: a case-based review of the new categorization of liver findings in patients with end-stage liver disease. *Radiographics* 32(7):1977–1995
26. Yamakado K et al (2008) Early-stage hepatocellular carcinoma: radiofrequency ablation combined with chemoembolization versus hepatectomy. *Radiology* 247(1):260–266
27. Peng ZW et al (2012) Recurrent hepatocellular carcinoma treated with sequential transcatheter arterial chemoembolization and RF ablation versus RF ablation alone: a prospective randomized trial. *Radiology* 262(2):689–700
28. Chua TC et al (2010) Systematic review of neoadjuvant transarterial chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 30(2):166–174
29. Morimoto M et al (2010) Midterm outcomes in patients with intermediate-sized hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial for determining the efficacy of radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization. *Cancer* 116(23):5452–5460
30. Kim JH et al (2011) Medium-sized (3.1–5.0 cm) hepatocellular carcinoma: transarterial chemoembolization plus radiofrequency ablation versus radiofrequency ablation alone. *Ann Surg Oncol* 18(6):1624–1629
31. Shibata T et al (2009) Small hepatocellular carcinoma: is radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization more effective than radiofrequency ablation alone for treatment? *Radiology* 252(3):905–913
32. Ferrari FS et al (2007) Treatment of small HCC through radiofrequency ablation and laser ablation. Comparison of techniques and long-term results. *Radiol Med* 112(3):377–393
33. Ohmoto K et al (2009) Comparison of therapeutic effects between radiofrequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinomas. *J Gastroenterol Hepatol* 24(2):223–227
34. Ikeda M et al (2001) Radiofrequency ablation and percutaneous ethanol injection in patients with small hepatocellular carcinoma: a comparative study. *Jpn J Clin Oncol* 31(7):322–326
35. Lencioni RA et al (2003) Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 228(1):235–240
36. Lin SM et al (2004) Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma < or =4 cm. *Gastroenterology* 127(6):1714–1723
37. Shiina S et al (2005) A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 129(1):122–130
38. Brunello F et al (2008) Radiofrequency ablation versus ethanol injection for early hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 43(6):727–735
39. Orlando A et al (2009) Radiofrequency thermal ablation vs. percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 104(2):514–524
40. Mazzaferro V et al (2004) Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study. *Ann Surg* 240(5):900–909
41. Pompili M et al (2005) Percutaneous ablation procedures in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma submitted to liver transplantation: assessment of efficacy at explant analysis and of safety for tumor recurrence. *Liver Transpl* 11(9):1117–1126
42. Wong LL et al (2004) Pre-transplant treatment of hepatocellular carcinoma: assessment of tumor necrosis in explanted livers. *Clin Transplant* 18(3):227–234
43. Yao FY et al (2008) Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis. *Hepatology* 48(3):819–827
44. Graziadei IW et al (2003) Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome. *Liver Transpl* 9(6):557–563
45. Majno PE et al (1997) Influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann Surg* 226(6):688–701 (discussion 701–703)
46. Millonig G et al (2007) Response to preoperative chemoembolization correlates with outcome after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 13(2):272–279
47. Otto G et al (2006) Response to transarterial chemoembolization as a biological selection criterion for liver transplantation in hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 12(8):1260–1267
48. Chapman WC et al (2008) Outcomes of neoadjuvant transarterial chemoembolization to downstage hepatocellular carcinoma before liver transplantation. *Ann Surg* 248(4):617–625
49. Fisher RA et al (2004) Non-resective ablation therapy for hepatocellular carcinoma: effectiveness measured by intention-to-treat and dropout from liver transplant waiting list. *Clin Transplant* 18(5):502–512
50. Cornberg M et al (2011) Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis B virus infection – the German guideline. *Z Gastroenterol* 49(7):871–930
51. Sarrazin C et al (2010) Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection. *Z Gastroenterol* 48(2):289–351
52. Shen YC et al (2010) Adjuvant interferon therapy after curative therapy for hepatocellular carcinoma (HCC): a meta-regression approach. *J Hepatol* 52(6):889–894
53. Breitenstein S et al (2009) Systematic review and meta-analysis of interferon after curative treatment of hepatocellular carcinoma in patients with viral hepatitis. *Br J Surg* 96(9):975–981
54. Mazzaferro V et al (2006) Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrhosis. *Hepatology* 44(6):1543–1554
55. Ji J et al (2009) MicroRNA expression, survival, and response to interferon in liver cancer. *N Engl J Med* 361(15):1437–1447
56. Zimmerman MA et al (2007) Antiviral prophylaxis and recurrence of hepatocellular carcinoma following liver transplantation in patients with hepatitis B. *Transplant Proc* 39(10):3276–3280
57. Zimmerman MA et al (2007) Predictors of long-term outcome following liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a single-center experience. *Transpl Int* 20(9):747–753
58. Toso C et al (2007) De novo sirolimus-based immunosuppression after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: long-term outcomes and side effects. *Transplantation* 83(9):1162–1168
59. Chinnakotla S et al (2009) Impact of sirolimus on the recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Liver Transpl* 15(12):1834–1842
60. Vivarelli M et al (2010) Sirolimus in liver transplant recipients: a large single-center experience. *Transplant Proc* 42(7):2579–2584
61. Toso C et al (2010) Sirolimus-based immunosuppression is associated with increased survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 51(4):1237–1243
62. Kneteman NM et al (2004) Sirolimus-based immunosuppression for liver transplantation in the presence of extended criteria for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 10(10):1301–1311
63. Lo CM et al (2002) Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 35(5):1164–1171
64. Llovet JM, Bruix J (2003) Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 37(2):429–442
65. Pompili M et al (2013) Long-term effectiveness of resection and radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma ≤3 cm. Results of a multicenter Italian survey. *J Hepatol* 59(1):89–97
66. Martin RC et al (2010) Safety and efficacy of microwave ablation of hepatic tumors: a prospective review of a 5-year experience. *Ann Surg Oncol* 17(1):171–178
67. Takaki H et al (2007) Radiofrequency ablation combined with chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinomas 5 cm or smaller: risk factors for local tumor progression. *J Vasc Interv Radiol* 18(7):856–861
68. Guang C et al (2011) Effect of interval between transcatheter hepatic arterial embolization and radiofrequency ablation on ablated lesion size in a swine model. *Jpn J Radiol* 29(9):649–655

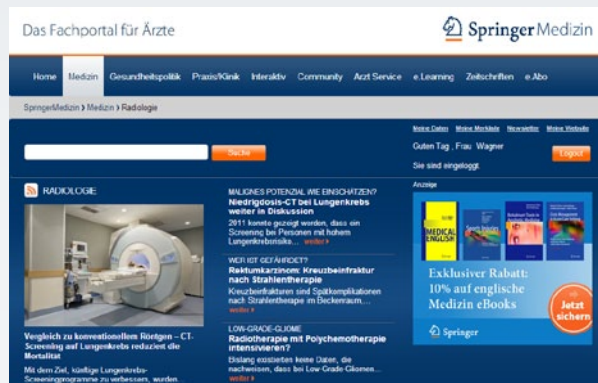
69. Ni JY et al (2013) Meta-analysis of radiofrequency ablation in combination with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 19(24):3872–3882
70. Xu LF et al (2013) Large primary hepatocellular carcinoma: transarterial chemoembolization monotherapy versus combined transarterial chemoembolization-percutaneous microwave coagulation therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 28(3):456–463
71. Worns MA et al (2009) Safety and efficacy of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma in consideration of concomitant stage of liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 43(5):489–495
72. Schutte K et al (2011) Sorafenib therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma in advanced liver cirrhosis. *Digestion* 83(4):275–282
73. Miller AA et al (2009) Phase I and pharmacokinetic study of sorafenib in patients with hepatic or renal dysfunction: CALGB 60301. *J Clin Oncol* 27(11):1800–1805
74. Yau T et al (2009) Phase 2 open-label study of single-agent sorafenib in treating advanced hepatocellular carcinoma in a hepatitis B-endemic Asian population: presence of lung metastasis predicts poor response. *Cancer* 115(2):428–436
75. Shim JH et al (2009) Practical efficacy of sorafenib monotherapy for advanced hepatocellular carcinoma patients in a hepatitis B virus-endemic area. *J Cancer Res Clin Oncol* 135(4):617–625
76. Pinter M et al (2011) Prognostic factors in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *Aliment Pharmacol Ther* 34(8):949–959
77. Cheng AL et al (2009) 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* 10(1):25–34
78. Kim JE et al (2011) Sorafenib for hepatocellular carcinoma according to Child-Pugh class of liver function. *Cancer Chemother Pharmacol* 68(5):1285–1290
79. Hollebecque A et al (2011) Safety and efficacy of sorafenib in hepatocellular carcinoma: the impact of the Child-Pugh score. *Aliment Pharmacol Ther* 34(10):1193–1201
80. Llovet JM et al (2008) Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 359(4):378–390
81. Ozenne V et al (2010) Tolerance and outcome of patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 22(9):1106–1110
82. Abou-Alfa GK et al (2011) Safety and efficacy of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) and child-pugh A versus B cirrhosis. *Gastrointest Cancer Res* 4(2):40–44
83. Pinter M et al (2009) Sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma from mild to advanced stage liver cirrhosis. *Oncologist* 14(1):70–76
84. Iavarone M et al (2011) Field-practice study of sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma: a prospective multicenter study in Italy. *Hepatology* 54(6):2055–2063
85. Forner A et al (2012) Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 379(9822):1245–1255
86. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Langversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 032-053OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinie.7.0.html>



Mit einem Klick in die Welt der Radiologie www.springermedizin.de/radiologie

Wählen Sie ab sofort den direkten Weg zu Fachbeiträgen und News aus der Radiologie:
Auf www.springermedizin.de/radiologie erwartet Sie ein umfassendes Informations- und Fortbildungsangebot:

- aktuelle Übersichtsbeiträge und interessante Kasuistiken aus allen Bereichen der Radiologie
- CME-Beiträge aus den Fachzeitschriften von Springer Medizin
- kontinuierlich erweiterte Themendossiers
- News aus Berufs- und Gesundheitspolitik
- ausgewählte Meldungen und Beiträge aus der Radiologie
- die wichtigsten Studien und Publikationen – für Sie zusammengefasst und kommentiert
- Kongress-Highlights



So einfach geht's: Nach einmaliger Registrierung stehen Ihnen zahlreiche Beiträge zur Verfügung. Unbeschränkter Zugriff auf alle Artikel und Inhalte bietet e.Med, das Online-Paket von Springer Medizin. Weitere Infos zu e.Med finden Sie unter www.springermedizin.de/eMed