

# Leitlinienreport der S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellären Karzinoms und biliärer Karzinome

Version 3.0 – Juli 2022, AWMF-Registernummer: 032/053OL

## Autorinnen/Autoren

Sabrina Groß<sup>1</sup>, Michael Bitzer<sup>1</sup>, Susanne Blödt<sup>2</sup>, Markus Follmann<sup>3</sup>, Thomas Langer<sup>3</sup>, Paul Freudenberger<sup>4</sup>, Nadine Steubesand<sup>5</sup>, Pia Lorenz<sup>6</sup>, Petra Lynen Jansen<sup>7</sup>, Peter R. Galle<sup>8</sup>, Nisar P. Malek<sup>1</sup>

## Institute

- 1 Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Tübingen, Germany
- 2 AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement, Berlin, Germany
- 3 Office des Leitlinienprogrammes Onkologie, c/o Deutsche Krebsgesellschaft e. V., Berlin, Germany
- 4 Clinical Guideline Services GmbH, Berlin, Germany
- 5 Clinical Guideline Services GmbH, Kiel, Germany
- 6 Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Berlin, Germany
- 7 Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS), Berlin, Germany
- 8 Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Germany

## Schlüsselwörter

biliäre Karzinome, Hepatozelluläres Karzinom, Diagnostik, Therapie, Risikofaktoren, Prävention, Leber, HCC, hepatobiliäre Karzinome, Gallenblase

eingereicht 10.10.2022

akzeptiert 06.11.2022

## Bibliografie

Z Gastroenterol 2023; 61: e157–e171

DOI 10.1055/a-1975-0570


ISSN 0044-2771

© 2023, Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

## Korrespondenzadresse

Sabrina Groß  
Innere Medizin I, Universitätsklinikum Tübingen,  
Otfried-Müller-Str. 10, 72076 Tübingen, Germany  
sabrina.gross@med.uni-tuebingen.de

 Zusätzliches Material finden Sie unter  
<https://doi.org/10.1055/a-1975-0570>

Inhaltsverzeichnis		Seite
1.	Informationen zum Leitlinienreport	e158
1.1.	Autoren des Leitlinienreports	e158
1.2.	Herausgeber	e158
1.3.	Federführende Fachgesellschaft(en) der Leitlinie	e158
1.4.	Finanzierung der Leitlinie	e158
1.5.	Kontakt	e158
1.6.	Zitierweise des Leitlinienreports	e158
1.7.	Weitere Dokumente zur Leitlinie	e158
1.8.	Abkürzungsverzeichnis	e159
2.	Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie	e159
2.1.	Adressaten	e159
2.2.	Zielsetzung	e160
2.3.	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	e160
3.	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	e160

Inhaltsverzeichnis		Seite
4.	Fragestellungen und Gliederung	e160
5.	Methodisches Vorgehen	e162
5.1.	Verwendung von existierenden Leitlinien	e162
5.1.1.	Verwendete Empfehlungen aus der EASL-Leitlinie zum Hepatozellulären Karzinom	e162
5.2.	Systematische Recherchen	e163
5.2.1.	Externe Literaturrecherche	e163
5.2.2.	Eingeschlossene Studientypen	e163
5.3.	Schema der Evidenzklassifikation	e164
5.4.	Evidenztabellen	e165
5.4.1.	PICO-Fragen zum Hepatozellulären Karzinom	e165
5.4.2.	PICO-Fragen zu den biliären Karzinomen	e165
5.5.	Formulierung der Empfehlungen und formale Konsensusfindung	e166

Inhaltsverzeichnis		Seite
5.5.1.	Schema der Empfehlungsgraduierung	e166
5.5.2.	Festlegung des Empfehlungsgrades	e167
5.5.3.	Formale Konsensusverfahren und Konsensuskonferenz	e167
6.	Ableitung der Qualitätsindikatoren	e167
7.	Reviewverfahren und Verabschiedung	e167
8.	Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenskonflikten	e169
9.	Änderung der Leitlinie im Rahmen der Aktualisierung	e170
10.	Verbreitung und Implementierung	e171
11.	Tabellenverzeichnis	e171
12.	Anlagen	e171
12.1.	Ergebnisse der Interessenskonflikterklärungen	e171
13.	Literatur	e171

## 1. Informationen zum Leitlinienreport

### 1.1. Autoren des Leitlinienreports

Prof. Dr. Nisar P. Malek  
 Ärztlicher Direktor Medizinische Klinik Universitätsklinikum Tübingen  
 Prof. Dr. Michael Bitzer  
 Stellvertreter Ärztlicher Direktor Medizinische Klinik Universitätsklinikum Tübingen  
 Prof. Dr. Peter R. Galle  
 Ärztlicher Direktor Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz  
 Sabrina Groß  
 Ärztin in Weiterbildung Medizinische Klinik Universitätsklinikum Tübingen

#### Korrespondierende Autoren:

Prof. Dr. Nisar P. Malek  
 Ärztlicher Direktor Medizinische Klinik Universitätsklinikum Tübingen  
 Nisar.Malek@med.uni-tuebingen.de  
 Sabrina Groß  
 Ärztin in Weiterbildung Medizinische Klinik Universitätsklinikum Tübingen  
 sabrina.gross@med.uni-tuebingen.de

### 1.2. Herausgeber

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

### 1.3. Federführende Fachgesellschaft(en) der Leitlinie

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten



### 1.4. Finanzierung der Leitlinie

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

### 1.5. Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie  
 c/o Deutsche Krebsgesellschaft e. V.  
 Kuno-Fischer-Straße 8  
 14057 Berlin  
 leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de  
 www.leitlinienprogramm-onkologie.de

### 1.6. Zitierweise des Leitlinienreports

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome, Leitlinienreport 3.0, 2022, AWMF Registernummer: 032/-053OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hcc-und-biliaere-karzinome/> (Zugriff am: TT.MM.JJJJ)

### 1.7. Weitere Dokumente zur Leitlinie

Die Leitlinie liegt als Lang- und Kurzversion vor. Außerdem gibt es eine Patientenleitlinie (Laienversion der Leitlinie). Alle Dokumente zur Leitlinie sind über die folgenden Seiten zugänglich:

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

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

Die Leitlinie ist außerdem in der App des Leitlinienprogramms Onkologie enthalten. Weitere Informationen unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/app/>



## 1.8. Abkürzungsverzeichnis

► **Tab. 1** Abkürzungsverzeichnis.

Abkürzung	Erläuterung
ACG	American College of Gastroenterology
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
APASL	Asian Pacific Association for the Study of the Liver
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BSG	British Society of Gastroenterology
CCA	Cholangiokarzinom
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
DKH	Deutsche Krebshilfe e. V.

► **Tab. 1** (Fortsetzung)

Abkürzung	Erläuterung
EASL	European Association for the Study of the Liver
EK	Expertenkonsens
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESMO	European Society of Medical Oncology
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
G-I-N	Guidelines International Network
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KASL	Korean Association for the Study of the Liver
LAASL	Latin American Association for the Study of the Liver (LAASL)
LA	Leitlinienadaptation
LoE	Level of Evidence
NCI	National Cancer Institute
NCCN	The National Comprehensive Cancer Network
NGC	National Guideline Clearinghouse
PICO	Population Intervention Comparison Outcome
PFS	Progression Free Survival
OL	Leitlinienprogramm Onkologie
OS	Overall Survival
RFA	Radiofrequenzablation
SEOM	Spanish Society of Medical Oncology
SR	Systematische Recherche
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TARE	Transarterielle Radioembolisation

## 2. Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie

### 2.1. 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 übergeordneten 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.

## 2.2. Zielsetzung

Die interdisziplinäre S3-Leitlinie ist ein Instrument, um die Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, des Cholangiokarzinoms und des Gallenblasenkarzinoms zu verbessern. Fachgruppen aller Disziplinen, die Patienten mit chronischen Lebererkrankungen, Verdacht auf oder bereits diagnostizierte hepatobiliäre Tumore ambulante 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.

## 2.3. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung maximal aber 5 Jahre gültig. Es sind jährliche Updates der Leitlinie vorgesehen. 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

## 3. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Die Leitliniengruppe war multidisziplinär und multiprofessionell unter direkter Beteiligung von Patientenvertretern zusammengesetzt. Alle beteiligten Personen und Organisationen, die an der Aktualisierung der Leitlinie beteiligt waren, sind in der Langversion 3.0 aufgeführt.

## 4. Fragestellungen und Gliederung

Die Entwicklung der Leitlinie erfolgte in einem strukturierten Prozess nach dem AWMF-Regelwerk (<http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>). Als Ausgangspunkt für die weitere Leitlinienerstellung dient die Gliederung der im Juni 2021 publizierten Leitlinie. Ebenso wurden die vorhandenen Schlüsselfragen im interdisziplinären Konsensus auf dem ersten Arbeitstreffen (Kick-off-Meeting) erneut diskutiert und hinsichtlich inhaltlicher Änderungen überprüft. Folgende Gliederung bestand bereits im Rahmen der letzten Leitlinie:

- I. Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung
- II. I. Histopathologische und molekulare Diagnostik
- II. II. Bildgebende Diagnostik (beim hepatozellulären Karzinom)/ Bildgebende und endoskopische Diagnostik (bei den biliären Karzinomen)
- III. I. Operative und interventionelle Therapieverfahren
- III. II. Systemtherapie
- IV. Supportivtherapie (ein gemeinsames Kapitel für beide Tumorerkrankungen)

Zusätzlich wurde beim ersten Arbeitstreffen festgelegt, auf welcher Grundlage (De-Novo-Recherche, Leitlinienadaptation oder Expertenkonsens) die Schlüsselfragen beantwortet werden sollten. Im Folgenden sind die Schlüsselfragen zu den Themengebieten des hepatozellulären Karzinoms und der biliären Karzinome tabellarisch aufgeführt (► **Tab. 2, 3**).

► **Tab. 2** Schlüsselfragen zum hepatozellulären Karzinom.

AG	Schlüsselfragen zum hepatozellulären Karzinom	SR	LA	EK
I.	Welche Vorerkrankungen erhöhen das Risiko für die Entstehung von HCCs?			X
	Welche prophylaktischen und therapeutischen Maßnahmen gibt es, um das Risiko der HCC-Entstehung zu reduzieren und bei wem sollen diese durchgeführt werden?		X	X
	Welche Art der Vorsorgeuntersuchung soll bei Patienten mit Lebererkrankung durchgeführt werden und in welchem Stadium?		X	X
II.I.	Wie müssen hepatozelluläre Karzinome typisiert werden?		X	X
	Welche histopathologischen Untersuchungen sind erforderlich zur Diagnostik eines HCCs und wie muss ein Resektat oder eine Biopsie beurteilt werden?		X	
	Welche Tumormarker sind in der Primärdiagnostik des HCCs sinnvoll?		X	
	Welche molekulare Diagnostik soll ergänzt werden?			X
II.II.	Anhand welcher Verfahren und Befunde kann ein HCC mittels Bildgebung diagnostiziert werden?		X	X
	Welche bildgebenden Untersuchungen müssen zum Staging eines HCCs durchgeführt werden?		X	X
	Wie ist der Diagnostikalgorithmus?			X
	Welches der bestehenden Staging Systeme (Clip, TNM, Okuda, BCLC etc.) ist für die Situation in Deutschland geeignet?			X

► **Tab.2** (Fortsetzung)

AG	Schlüsselfragen zum hepatozellulären Karzinom	SR	LA	EK
III.I.	Wann ist eine Operation bei einem Patienten mit HCC indiziert, wie wird diese durchgeführt, wie soll die Nachsorge erfolgen?		X	X
	Bei welchem Patienten ist eine Transplantation sinnvoll bzw. wann ist diese nicht mehr sinnvoll? Wie ist die Indikationsstellung? Ist eine neoadjuvante Therapie sinnvoll? Soll ein Downstaging erfolgen? Wie erfolgt die Bridging- Therapie? Wie erfolgt die Nachsorge?		X	X
	Gibt es eine adjuvante Therapie nach einer kurativen Therapie (= LTX, Resektion, Ablation)?		X	x
	Wann ist eine Radiofrequenzablation sinnvoll? Wie soll diese durchgeführt werden und wie soll die Nachsorge erfolgen?		X	X
	Wann ist die transarterielle Chemoembolisation (TACE) indiziert, wie soll diese durchgeführt werden und wie erfolgt die Erfolgskontrolle?		X	X
	Wann ist die transarterielle Radioembolisation (TARE) indiziert, wie soll diese durchgeführt werden und wie erfolgt die Erfolgskontrolle?			X
	Welchen Stellenwert haben strahlentherapeutische Verfahren (stereotaktische Bestrahlung, Brachytherapie)?			X
III.II.	Welcher Patient soll mit einer systemischen medikamentösen Tumorthherapie behandelt werden?		X	X
	Welche medikamentösen Tumorthapien gibt es? Welches ist die first line Therapie, welche weiterführenden Therapien gibt es und wann sind diese indiziert?	X		X
	Gibt es spezielle klinische oder molekulare Subgruppen mit unterschiedlicher Wirksamkeit und Toxizität bei den verfügbaren Systemtherapien?			X
	Wie sollten Verlaufskontrollen unter Systemtherapie durchgeführt werden (Intervalle, RECIST, mRECIST, iRECIST)?		X	X
IV.	Welchen Einfluss hat die Ernährung und Bewegungstherapie auf die Lebensqualität, Therapie und Prognose des HCCs?		X	X
	Welchen Einfluss haben patientenzentrierte Kommunikation, Information und Aufklärung, Diagnostik psychischer Belastungen und Störungen?		X	X
	Wie soll die Erfassung der Lebensqualität erfolgen?		X	X

Abkürzungen: EK = Expertenkonsens, LA = Leitlinienadaptation, SR = Systematische Recherche.

► **Tab.3** Schlüsselfragen zu den biliären Karzinomen.

AG	Schlüsselfragen zu den biliären Karzinomen	SR	LA	EK
I.	Welche Vorerkrankungen erhöhen das Risiko für die Entstehung von biliären Karzinomen (CCAs, Gallenblasenkarzinome, Papillenkarzinome)?		X	X
	Gibt es eine Möglichkeit, das Risiko der Entstehung biliärer Karzinome durch Vorsorge bzw. therapeutische Maßnahmen zu reduzieren?		X	X
II.I.	Wie müssen biliäre Karzinome typisiert werden? Welches Stagingssystem soll verwendet werden?			X
	Welche zytologischen und histopathologischen Untersuchungen sind erforderlich zur Diagnostik eines CCAs und eines Gallenblasenkarzinoms und wie müssen Resektat oder eine Biopsie beurteilt werden?			X
	Welche Tumormarker sind in der Primärdiagnostik der biliären Karzinome sinnvoll?		X	
	Welche molekulare Diagnostik soll ergänzt werden?		X	X
II.II.	Welche bildgebenden und/oder endoskopischen Untersuchungen müssen zum Staging und zur Diagnose eines biliären Karzinoms durchgeführt werden?			X
	Wie ist der Diagnostikalgorithmus?			X

► Tab. 3 (Fortsetzung)

AG	Schlüsselfragen zu den biliären Karzinomen	SR	LA	EK
III.I.	Welche operativen Therapiemöglichkeiten inklusive der Transplantation gibt es für CCAs und Gallenblasenkarzinome? Welche Indikationen gibt es? Wie erfolgt die Durchführung?		X	
	Wann soll eine präoperative biliäre Drainage erfolgen?			X
	Welche endoskopischen oder interventionellen Verfahren zur lokoregionären Therapie gibt es und wann sind diese indiziert, z. B. RFA, Photodynamische Therapie?	Transarterielle Verfahren	X	X
	Welchen Stellenwert haben strahlentherapeutische Verfahren (stereotaktische Bestrahlung)?			X
	Gibt es eine adjuvante Therapie nach einer kurativen Therapie (= Resektion, Ablation)?			X
	Muss eine Nachsorge durchgeführt werden und wenn ja, wie und wie oft soll die Nachsorge durchgeführt werden bzw. welche Untersuchungen sollen vorgenommen werden?			X
III.II.	Welcher Patient soll mit einer systemischen medikamentösen Tumortherapie behandelt werden? Welches sind die Erst- und Zweitlinientherapien? Gibt es klinische oder molekulare Subgruppen?	X		
	Wie sollen Verlaufskontrollen unter Systemtherapie durchgeführt werden?			X
IV.	Welchen Einfluss hat die Ernährung und Bewegungstherapie auf die Lebensqualität, Therapie und Prognose der biliären Karzinome?		X	X
	Wie lässt sich Pruritus in der palliativmedizinischen Betreuung behandeln?		X	X
	Wie kann Lebensqualität erfasst werden?		X	X

Abkürzungen: EK = Expertenkonsens, LA = Leitlinienadaptation, SR = Systematische Recherche.

## 5. Methodisches Vorgehen

### 5.1. Verwendung von existierenden Leitlinien

Beim 1. Update wurde nach der letzten umfassenden systematischen Recherche keine erneute systematische Suche zur Identifikation von anderen Leitlinien nach Rücksprache mit dem Leitlinienprogramm Onkologie und der AWMF durchgeführt.

Genutzt wurden für diese Leitlinie vor allem Querschnittsleitlinien der DKG, z. B. die S3-Leitlinie zur Palliativmedizin. Aber auch auf andere S3-Leitlinien der AWMF wie z. B. die S3-Leitlinie zu HBV wurde zurückgegriffen.

#### 5.1.1. Verwendete Empfehlungen aus der EASL-Leitlinie zum Hepatozellulären Karzinom

In der S3-Leitlinie, die zuletzt umfassend überarbeitet und im Juni 2021 publiziert wurde, wurde auch auf die EASL-Leitlinie zum Hepatozellulären Karzinom zurückgegriffen. Die detaillierte Aufarbeitung der EASL-Leitlinie mit Evidenztabelle finden Sie im Leitlinienreport Version 2.0, der ebenfalls im Juni 2021 publiziert wurde. Im Folgenden finden Sie eine kurze Übersicht über die verwendeten Empfehlungen, die in diesem Update unverändert geblieben sind.

#### Empfehlung 3.9.

*Patienten mit chronischen Lebererkrankungen sollte der Konsum von Kaffee empfohlen werden.*

Diese Empfehlung ist eine Leitlinienadaptation der EASL-HCC-Leitlinie von 2018. Originalempfehlung der EASL-Leitlinie:

*Coffee consumption has been shown to decrease the risk of HCC in patients with chronic liver disease. In these patients, coffee consumption should be encouraged.*

Suchstrategie zur EASL-Empfehlung: s. Leitlinienreport 2.0 (publiziert Juni 2021)

Evidenztabelle: Die Evidenztabelle befinden sich in den separat veröffentlichten Unterlagen der Clinical Guideline Service (publiziert Juni 2021).

#### Empfehlung 3.16.

*Im Rahmen der HCC-Früherkennung soll alle 6 Monate eine Ultraschalluntersuchung der Leber durchgeführt werden.*

Diese Empfehlung ist eine Leitlinienadaptation der EASL-HCC-Leitlinie von 2018. Originalempfehlung der EASL-Leitlinie:

*Surveillance should be performed by experienced personnel in all high-risk populations using abdominal ultrasound every six months.*

Abweichung von der Originalempfehlung:

In der Originalempfehlung wird eine Ultraschalluntersuchung alle 6 Monate empfohlen. Dieser Teil wurde übernommen. Zusätzlich wird ein erfahrenes Personal empfohlen.

Die Qualifikation der Untersucher wird durch die DEGUM gesichert und beruht auf freiwilliger Basis. Aus Versorgungsgründen kann dieser Wunsch nach einem qualifizierten Untersucher keinen Eingang in die Empfehlung finden. Er wird jedoch im Hintergrundtext erläutert.

Suchstrategie zur EASL-Empfehlung: s. Leitlinienreport 2.0 (publiziert Juni 2021)

Evidenztabelle: Die Evidenztabelle befinden sich in den separat veröffentlichten Unterlagen der Clinical Guideline Service (publiziert Juni 2021).

### Empfehlung 3.31.

Für die klinische Entscheidungsfindung bei HCC sollen die Tumormlast, die Leberfunktion und der Leistungsstatus berücksichtigt werden.

Diese Empfehlung ist eine Leitlinienadaptation der EASL-HCC-Leitlinie von 2018. Originalempfehlung der EASL-Leitlinie:

*Staging systems for clinical decision making in HCC should include tumour burden, liver function and performance status.*

Suchstrategie zur EASL-Empfehlung: s. Leitlinienreport 2.0 (publiziert Juni 2021)

Evidenztafel: Die Evidenztafeln befinden sich in den separat veröffentlichten Unterlagen der Clinical Guideline Service (publiziert Juni 2021).

### Empfehlung 3.56.

Eine neoadjuvante oder adjuvante Therapie bei Resektion soll nur im Rahmen von Studien erfolgen.

Diese Empfehlung ist eine Leitlinienadaptation der EASL-HCC-Leitlinie von 2018. Originalempfehlung der EASL-Leitlinie:

*Neoadjuvant or adjuvant therapies are not recommended because they have not been proven to improve the outcome of patients treated with resection. Further clinical trials with new agents are encouraged.*

Suchstrategie zur EASL-Empfehlung: s. Leitlinienreport 2.0 (publiziert Juni 2021)

Evidenztafel: Die Evidenztafeln befinden sich in den separat veröffentlichten Unterlagen der Clinical Guideline Service (publiziert Juni 2021).

### Empfehlung 3.57.

Nach Leberresektion beim HCC in Zirrhose soll eine regelmäßige Nachsorge erfolgen.

Diese Empfehlung ist eine Leitlinienadaptation der EASL-HCC-Leitlinie von 2018. Originalempfehlung der EASL-Leitlinie:

*Follow-up after resection with curative intent is recommended because of high rates of treatable recurrence. Follow-up intervals are not clearly defined. In the first year, 3–4 month intervals are practical.*

Suchstrategie zur EASL-Empfehlung: s. Leitlinienreport 2.0 (publiziert Juni 2021)

Evidenztafel: Die Evidenztafeln befinden sich in den separat veröffentlichten Unterlagen der Clinical Guideline Service (publiziert Juni 2021).

### Empfehlung 3.59.

Patienten mit HCC kleiner 3 cm in für die Resektion ungünstiger Lokalisation oder mit eingeschränkter Leberfunktion soll primär eine Thermalablation des Tumors angeboten werden.

Diese Empfehlung ist eine Leitlinienadaptation der EASL-HCC-Leitlinie von 2018. Originalempfehlung der EASL-Leitlinie:

*Thermal ablation with radiofrequency is the standard of care for patients with BCLC 0 and A tumours not suitable for surgery.*

Suchstrategie zur EASL-Empfehlung: s. Leitlinienreport 2.0 (publiziert Juni 2021)

Evidenztafel: Die Evidenztafeln befinden sich in den separat veröffentlichten Unterlagen der Clinical Guideline Service (publiziert Juni 2021).

## 5.2. Systematische Recherchen

### 5.2.1. Externe Literaturrecherche

Die Literatursuche wurde durch die Firma Clinical Guideline Service (Dr. S. Steubesand, Dr. P. Freudenberger) durchgeführt. Die Ergebnisse wurden in ein Online-Portal eingespeist und die Literatur wurde den Mandatsträgern zugänglich gemacht. Die gefundene und gescreente Literatur wurde identifiziert, bewertet und Mitgliedern der Leitliniengruppe als Grundlage für die Formulierungen von Empfehlungen zur Verfügung gestellt. Die spezifischen Suchstrategien erfolgten themenbezogen und wurden zusammen mit dem Recherchezeitraum den Evidenztafeln zu den einzelnen Themen vorangestellt. Das ausführliche Vorgehen entnehmen Sie bitte dem separat veröffentlichten Evidenzbericht der Firma Clinical Guideline Service (CGS).

### 5.2.2. Eingeschlossene Studientypen

Zur Beantwortung der verschiedenen Fragestellungen wurde grundsätzlich nach randomisierten kontrollierten Studien oder systematischen Reviews und Metaanalysen gesucht. Die Endpunkte unterschieden sich je nach Fragestellung und sind den einzelnen PICO-Fragen beigefügt. Wenn orientierende Vorrecherchen ergaben, dass bei den einzelnen diagnostischen oder therapeutischen Verfahren keine oder nur wenige randomisierte kontrollierte Studien zu der fokussierten Fragestellung vorlagen, wurde im nächsten Schritt nach prospektiven Kohortenstudien gesucht. Auch retrospektive Kohortenstudien wurden in Einzelfällen miteinbezogen. Die Suche wurde in PubMed/MEDLINE und Cochrane Clinical Trials Database durchgeführt. Ergänzende Handsuchen wurden in den Datenbanken PubMed/MEDLINE Cochrane Clinical Trials Database durchgeführt.

Die Literatursuche, Evidenzbewertung und Erstellung der Evidenztafeln fand zwischen August 2021 und Oktober 2021 statt. Die in den Recherchen identifizierte Literatur wurde durch die Firma Clinical Guideline Service, Herrn Prof. M. Bitzer (Koordinator), sowie Fr. S. Groß einem Abstractscreening unterzogen. Die ausgewählten Publikationen wurden im Volltext angefordert und nach erneuter Sichtung und Kommentierung eingeschlossen. Die für Statements und Empfehlungen verwendeten Studien wurden in Evidenztafeln extrahiert. Die formal methodische Bewertung der Evidenz erfolgte gemäß Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (LoE) 2011. Das detaillierte Vorgehen entnehmen Sie bitte dem separat veröffentlichten Evidenzbericht der Firma Clinical Guideline Service (CGS).

### 5.3. Schema der Evidenzklassifikation

► Tab. 4 Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2011) [1].

Frage	Level 1*	Level 2*	Level 3*	Level 4*	Level 5
<b>Wie verbreitet ist das Problem?</b>	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
<b>Ist dieser diagnostische oder kontrollierende Test genau? (Diagnose)</b>	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 patho-physiologischen Überlegungen
<b>Was würde passieren, wenn wir keine Therapie anwenden würden? (Prognose)</b>	Systematische Übersichtsarbeit von Kohortenstudien, die Patienten im Anfangsstadium der Erkrankung beobachten (inception cohort study)	Einzelne Kohortenstudie von Patienten im Anfangsstadium der Erkrankung (inception cohort study)	Kohortenstudie oder Kontrollarm einer randomisierten Studie*	Fallserie oder Fall- Kontroll-Studie oder eine prognostische Kohortenstudie mit niedriger methodischer Qualität!.**	Nicht anwendbar
<b>Hilft dieses Vorgehen? (Nutzen der Intervention)</b>	Systematische Übersichtsarbeit von randomisierten Studien oder N-von-1-Studien?	Randomisierte Studie oder Beobachtungsstudie mit dramatischen Effekten	Kontrollierte Kohortenstudie/ Follow-up-Studie***	Fallserien oder Fall- Kontroll-Studien oder Studien mit historischen Kontrollen**	Expertenmeinung basierend auf patho-physiologischen Überlegungen
<b>Was sind häufige Nebenwirkungen? (Schaden der Intervention)</b>	Systematische Übersichtsarbeit von entweder randomisierten Studien oder eingebetteten Fall-Kontroll-Studien <sup>4</sup> . Oder N-von-1-Studie mit zur Fragestellung passenden Patienten oder beobachtende Studie mit dramatischen Effekten	Randomisierte Studie oder (ausnahmsweise) Beobachtungsstudie mit dramatischen Effekten	Kontrollierte Kohortenstudie/ Follow-up-Studie (Post- Marketing-Überwachung), mit ausreichender Fallzahl, um eine häufige Nebenwirkung zu identifizieren. Sollen Langzeitnebenwirkungen erfasst werden, muss das Follow-up ausreichend sein**		
<b>Was sind seltene Nebenwirkungen? (Schaden der Intervention)</b>	Systematischer Überblick über randomisierte Studien oder N-von-1-Studien	Randomisierte Studie	Kontrollierte Kohortenstudie/ Follow-up-Studie**		
<b>Ist dieser Früh- erken- nungs-Test sinnvoll? (Screening)</b>	Systematische Übersichtsarbeit von randomisierten Studien	Randomisierte Studie	Kontrollierte Kohortenstudie/ 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.



## 5.4. Evidenztabellen

Im Folgenden werden jeweils die PICO-Fragen zu den einzelnen Themenkomplexen dargestellt. Da die Literaturrecherche durch Clinical Guideline Service durchgeführt wurde, sind die Evidenztabellen in einem separaten Evidenzbericht veröffentlicht (siehe Kapitel 1.7).

Es werden im Folgenden nur die PICO-Fragen und Literaturrecherche zu der aktuellen Updaterecherche dargestellt. Die systematische Recherche aus nicht erneuerten Empfehlungen finden Sie im Leitlinienreport 2.0 publiziert im Juni 2021, sowie im Evidenzbericht der Clinical Guideline Service ebenfalls publiziert im Juni 2021. Alle Dokumente können im Leitlinienarchiv unter <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hcc-und-biliaere-karzinome/> eingesehen werden.

### 5.4.1. PICO-Fragen zum Hepatozellulären Karzinom

Allgemeine Ein- und Ausschlusskriterien sind folgende:

► **Tab. 5** Einschlusskriterien bei den PICO-Fragen zum Hepatozellulären Karzinom.

Einschlusskriterien	
Zielgruppe	Patienten mit hepatozellulärem Karzinom
Publikationstyp	Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) oder systematische Übersicht mit/ohne Metaanalyse oder RCTs, im weiteren Verlauf Fall-Kontrollstudie, Kohortenstudie
Sprachen	Deutsch oder Englisch
Suchzeitraum	01.01.2019–30.06.2021

Allgemeine Ausschlusskriterien:

- Andere Erkrankung
- Nicht Fragestellung
- Anderer Publikationstyp (Editorial, Fallbericht, Brief etc.)
- Doppelpublikation oder aktuellere Publikation vorhanden

### PICO-Frage zum Themenkomplex der Systemtherapie beim Hepatozellulären Karzinom

► **Tab. 6** PICO-Frage HCC 20 – Updaterecherche.

Frage	Population	Intervention	Alternativmaßnahme	Outcome
Von welchen Systemtherapien profitieren Patienten mit fortgeschrittenem HCC?	Patienten mit fortgeschrittenem HCC	Sorafenib Lenvatinib Regorafenib Cabozantinib Ramucicirumab PD1-Inhibitoren CTLA4-Inhibitoren	Keine Therapie oder gegen Sorafenib/andere Therapien	Overall survival Progression free survival Adverse Events Quality of life Time to Progression

### 5.4.2. PICO-Fragen zu den biliären Karzinomen

Allgemeine Ein- und Ausschlusskriterien sind folgende:

► **Tab. 7** Einschlusskriterien bei den PICO-Fragen zu den biliären Karzinomen.

Einschlusskriterien	
Zielgruppe	Patienten mit cholangiozellulärem Karzinom oder mit V. a. cholangiozelluläres Karzinom
Publikationstyp	Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) oder systematische Übersicht mit/ohne Metaanalyse oder RCTs, im weiteren Verlauf Fall-Kontrollstudie, Kohortenstudie
Sprachen	Deutsch oder Englisch
Suchzeitraum	01.01.2019–30.06.2021

Allgemeine Ausschlusskriterien:

- Andere Erkrankung
- Nicht Fragestellung
- Anderer Publikationstyp (Editorial, Fallbericht, Brief etc.)
- Doppelpublikation oder aktuellere Publikation vorhanden

## PICO-Frage zum Themenkomplex der lokoregionären Therapieverfahren bei den biliären Karzinomen

► **Tab. 8** PICO-Frage CCA 11 (leicht veränderte PICO-Frage im Rahmen der Updaterecherche).

Frage	Population	Intervention	Alternativmaßnahme	Outcome
Profitieren Patienten mit nicht-operablen Cholangiozellulärem Karzinom von transarteriellen Verfahren?	Patienten mit Cholangiozellulärem Karzinom	TACE TARE	Alternative lokoregionäre Therapie, Systemtherapie oder keine Therapie	Overall survival Progression free survival Adverse Events Quality of Life

## PICO-Frage zum Themenkomplex der Systemtherapie bei den biliären Karzinomen

► **Tab. 9** PICO-Frage CCA 15 – Updaterecherche.

Frage	Population	Intervention	Alternativmaßnahme	Outcome
Von welchen Systemtherapien profitieren Patienten mit fortgeschrittenem biliären Karzinom?	Intrahepatisch, perihiläre, disatales CCA Gallenblasenkarzinom	Gemcitabin, Cisplatin, 5-FU/ Capecitabin, Oxaliplatin, Irinotecan, FGFR- Inhibitoren	Keine Therapie, andere Systemtherapie	Overall survival Progression free survival Adverse Events Time to Progression Quality of Life

## 5.5. Formulierung der Empfehlungen und formale Konsensusfindung

### 5.5.1. Schema der Empfehlungsgraduierung

Die Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinien-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurden durch die AWMF moderierte, nominale Gruppenprozesse bzw. strukturierte Konsensuskonferenzen durchgeführt [2]. Im Rahmen dieser Prozesse wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträgern (siehe Langversion) formal abgestimmt. Die Ergebnisse der jeweiligen Abstimmungen (Konsensstärke) sind entsprechend den Kategorien in ► **Tab. 11** den Empfehlungen zugeordnet.

In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements und Empfehlungen das Evidenzlevel der zugrunde liegenden Studien sowie bei Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe ► **Tab. 10**), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

► **Tab. 10** Verwendete Empfehlungsgrade.

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
<b>A</b>	Starke Empfehlung	soll
<b>B</b>	Empfehlung	sollte
<b>0</b>	Empfehlung offen	kann

► **Tab. 11** Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke.

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75–95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50–75 % der Stimmberechtigten
Dissens	< 50 % der Stimmberechtigten

### 5.5.2. Festlegung des Empfehlungsgrades

Grundsätzlich erfolgte eine Anlehnung der evidenzbasierten Empfehlungen hinsichtlich ihres Empfehlungsgrades an die Stärke der verfügbaren Evidenz (siehe 5.5.3), d. h. ein hoher Evidenzgrad (z. B. Metaanalysen/systematische Übersichten von RCTs oder mehrere methodisch hochwertige RCTs), d. h. eine hohe Sicherheit bzgl. der Ergebnisse soll in der Regel auch zu einer starken Empfehlung (Empfehlungsgrad A, „soll“) führen.

Zusätzlich wurden weitere Kriterien bei der Wahl des Empfehlungsgrades berücksichtigt. Diese folgenden berücksichtigten Kriterien konnten zu einem Abweichen der Empfehlungsstärke nach oben oder unten führen:

- **Konsistenz** der Studienergebnisse  
Bsp.: Die Effektschätzer der Studienergebnisse gehen in unterschiedliche Richtungen und zeigen keine einheitliche Tendenz.
- **Klinische Relevanz** der Endpunkte und Effektstärken  
Bsp.: Es liegen zwar Studien mit Ergebnissen in eine Richtung vor, jedoch wird die Bedeutung der gewählten Endpunkte und/oder Effektstärken als nicht relevant eingeschätzt.
- **Nutzen-Risiko-Verhältnis**  
Bsp.: Dem nachgewiesenen Nutzen einer Intervention steht ein relevanter Schadensaspekt gegenüber, der gegen eine uneingeschränkte Empfehlung spricht.
- **Ethische Verpflichtungen**  
Bsp.: Downgrading: Aus ethischen Gründen kann eine Intervention mit nachgewiesenem Nutzen nicht uneingeschränkt angeboten werden.  
Upgrading: Starke Empfehlung auf Basis von z. B. Fall-Kontroll-Studien, da aus ethischen Gründen ein RCT nicht durchführbar ist.
- **Patientenpräferenzen**  
Bsp.: Eine Intervention mit nachgewiesenem Nutzen wird nicht stark empfohlen, da sie von den Patienten als belastend oder nicht praktikabel abgelehnt wird.
- **Anwendbarkeit, Umsetzbarkeit in der Versorgung**  
Bsp.: Eine Intervention mit nachgewiesenen positiven Effekten kann nicht empfohlen werden, weil sie im regionalen Versorgungssystem aus strukturellen Gründen nicht angeboten werden kann.

### 5.5.3. Formales Konsensusverfahren und Konsensuskonferenz

Bei diesem Update der erst im Juni 2021 publizierten Leitlinie wurde zunächst durch die Arbeitsgruppen die bestehenden Empfehlungen und Hintergrundtexte auf Änderungen überprüft. Zusätzlich wurden die Rückmeldungen aus der Konsultationsphase der Leitlinie in diese Bearbeitung mit einbezogen. Anschließend wurden die Vorschläge, die durch die Arbeitsgruppen erarbeitet wurden mittels DELPHI-Verfahren abgestimmt. Dies erfolgte online und enthielt die Abstimmöglichkeiten „Zustimmung“, „Ablehnung“, „Enthaltung“, zusätzlich wurde um einen Alternativvorschlag gebeten. Empfehlungen, die hierbei eine Zustimmung >95 % erhalten haben und keine relevanten Kommentare vorlagen, wurden als konsentiert betrachtet und nicht im Rahmen der Konsensuskonferenz erneut abgestimmt. Alle anderen Empfehlungen wurden unter Einbeziehung der Ergebnisse des DELPHI-Verfahrens auf der Video-Konsensuskonferenz unter neutraler Moderation am 11.11.2021 konsentiert. Der Ablauf war wie folgt: Vorstellung der Empfehlung, Reihendis-

kussion, Abstimmung der Empfehlung und ggf. Alternativvorschlägen, bei nicht Erreichen eines Konsenses erneute Diskussion. Im Rahmen der Konsensuskonferenz konnte zu allen Empfehlungen ein Konsens erreicht werden.

Bei allen Konsensusverfahren (DELPHI, Videokonsensuskonferenz) wurde darauf geachtet, dass mindestens 75 % der stimmberechtigten Mandatsträger teilgenommen haben.

## 6. Ableitung der Qualitätsindikatoren

Im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie werden Qualitätsindikatoren in einem standardisierten Prozess aus den Empfehlungen der Leitlinien abgeleitet. Die detaillierte Beschreibung der Methodik findet sich auf der Homepage des Leitlinienprogramms Onkologie [3].

Da sich im Rahmen des Updates keine Änderungen der Empfehlungen ergeben hatten, bei denen Qualitätsindikatoren abgeleitet wurden, noch neue Empfehlungen eingebracht wurden, bei denen Qualitätsindikatoren abgeleitet wurden, wurde auf eine erneute Diskussion der Qualitätsindikatoren verzichtet. Die Ableitung der Qualitätsindikatoren aus der Leitlinie von 2021 finden Sie im Leitlinienreport Version 2.0 (publiziert im Juni 2021).

## 7. Reviewverfahren und Verabschiedung

Während des Aktualisierungsprozesses erfolgten methodische Reviews durch das OL Office und die AWMF. Im Anschluss wurde ein öffentliches Konsultationsverfahren eingeleitet und die formale Zustimmung der Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften/Organisationen eingeholt. Die Langversion und der Leitlinienreport wurden zu diesem Zweck für 4 Wochen (vom 20.05.2022–20.06.2022) online auf den Websites des OL, der AWMF sowie der DGVS eingestellt und konnten unter Verwendung eines Kommentierungsbogens kommentiert werden. Alle an der Leitlinie beteiligten Fachgesellschaften wurden per E-Mail auf das Konsultationsverfahren aufmerksam gemacht und um Kommentare gebeten, welche an das Leitliniensekretariat zu richten waren. Parallel wurde die formale Zustimmung der beteiligten Fachgesellschaften/Organisationen eingeholt.

Insgesamt gingen im Rahmen der öffentlichen Konsultation 8 Kommentare von 3 Personen oder Organisationen ein. Davon bezogen sich 2 Kommentare auf die Empfehlungen und 6 Kommentare auf die Hintergrundtexte. Es sind keine Kommentare zum Leitlinienreport eingegangen. Die Kommentare wurden zunächst von den Koordinatoren gesichtet und hinsichtlich ihrer inhaltlichen Relevanz klassifiziert. Die meisten Kommentare trafen orthographische oder syntaktische Feinheiten. Diese wurden redaktionell eingearbeitet.

Ein relevanter inhaltlicher Kommentar der DEGUM wurde abgegeben und gemeinsam mit den Autoren des Kapitels, sowie mit den Mandatsträgern der DEGUM diskutiert und eine gemeinsame Lösung erarbeitet.

Inhaltliche Kommentare und die daraus resultierenden Änderungen mit Begründung ggf. auch bei Beibehaltung des ursprünglichen Textentwurfs können der folgenden Tabelle entnommen werden.

Das Layout betreffende und orthographische sowie syntaktische Kommentare sind hier nicht gelistet (► **Tab. 12**).

► **Tab. 12** Ergebnisse des Konsultationsverfahrens zur Version 3.

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierete Entscheidung zum Umgang mit dem Kommentar
Kapitel 3.25, S. 50	„Das HCC in der zirrhotischen Leber soll bildgebend anhand seiner typischen Kontrastmitteldynamik mit arterieller Hypervaskularisation und venösen Kontrastmitteldynamik mit arterieller Hypervaskularisation und venösen Kontrastmitteldynamik in der portalvenösen Phase im kontrastverstärkten MRT diagnostiziert werden.“	„Das HCC in der zirrhotischen Leber soll bildgebend anhand seiner typischen Kontrastmitteldynamik mit arterieller Hypervaskularisation und venösen Kontrastmitteldynamik in der portalvenösen Phase im kontrastverstärkten MRT oder der Kontrastmittelsonographie (CEUS) diagnostiziert werden.“	<p>Wie die Daten der neuen prospektiven DEGUM Multizenterstudie belegen, hat die Kontrastmittelsonographie eine exzellente diagnostische Genauigkeit in der HCC-Diagnostik. Da CEUS im gleichen Untersuchungsangang möglich ist wie die initiale Screening-Sonographie, ist eine Diagnosestellung ohne Zeitverzögerung und bei fehlenden Kontraindikationen möglich.</p> <p>Literatur:            Schellhaas B, Strobel D, DEGUM CEUS HCC Study Group. Contrast-Enhanced Ultrasound Algorithms (CEUS-LIRADS/ESCU LAP) for the Noninvasive Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma – A Prospective Multicenter DEGUM Study. <i>Ultraschall in Med.</i> 2021 Apr; 42(2): e20.            Strobel D, Schellhaas B, DEGUM CEUS HCC Study Group. 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. <i>Eur Radiol.</i> 2021 Oct; 31(10): 7614–7625.            Terzi E, Piscaglia F, CEUS LI-RADS Italy study group collaborators. Contrast ultrasound LI-RADS LR-5 identifies hepatocellular carcinoma in cirrhosis in a multicenter retrospective study of 1,006 nodules. <i>J Hepatol.</i> 2018 Mar; 68(3): 485–492.            Giorgio A, Montesarchio L, Gatti P, Amendola F, Matteucci P, Santoro B, Merola MG, Merola F, Coppola C, Giorgio V. Contrast-Enhanced Ultrasound: a Simple and Effective Tool in Defining a Rapid Diagnostic Work-up for Small Nodules Detected in Cirrhotic Patients during Surveillance. <i>J Gastrointest Liver Dis.</i> 2016 Jun; 25(2): 205–211.</p>	Da die Empfehlung in der Konsensuskonferenz diskutiert wurde und aufgrund der vorliegenden Evidenz entsprechend abgestimmt wurde, wurde gemeinsam mit den Vertretern der DEGUM besprochen, dass für das nächste Update der Leitlinie eine Aktualisierungsrecherche zu dieser Fragestellung erfolgen soll.

▲ Tab. 12 (Fortsetzung)				
Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Konsentierter Entscheidung zum Umgang mit dem Kommentar
Kapitel 3.4. S. 55	<p>Patienten mit einem Hepatozellulären Karzinom sollen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden.</p> <p>..... Aufgrund der Komplexität der Erkrankung soll die Tumorkonferenz zusätzlich mit Hepato-/Onkologen, Pathologen und Radioonkologen besetzt sein.</p>	<p>.....aufgrund der Komplexität der Erkrankung soll die Tumorkonferenz zusätzlich mit Hepato-/Onkologen, Pathologen, Radioonkologen und <b>Onkologischer Fachpflege/APN vertreten sein.</b></p>	<p>Die APN/Onkologische Fachpflege sollte bei der Aufzählung genannt sein.</p> <p>Quellen:  <a href="https://www.kok-krebsgesellschaft.de/kok/kommissionen/">https://www.kok-krebsgesellschaft.de/kok/kommissionen/</a>,          Aufruf 08.06.22          Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) Erhebungsbögen, Abschnitt 1.8          Artikel ‚Die Rolle der Pflege im Tumorboard‘, PFLEGE Zeitschrift, 3.2019/72, S. 37ff, Gabi Knötgen</p>	<p>Analog der Regelung anderer Tumorkonferenzen hier Einbindung der bisherigen Disziplinen. Im Rahmen des nächsten Updates erneute Diskussion im Rahmen der Leitliniengruppe.</p>

## 8. Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenskonflikten

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 Interessenskonflikten (Zu Beginn, Aktualisierung vor der Konsensuskonferenz) vor. Die Interessenserklärungen sind in Kapitel 12.1 aufgeführt.

Der Umgang mit Interessenskonflikten wurde analog der Vorgaben der AWMF gemeinsam in unserem Steuergruppentreffen vom 24.06.2021 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 Interessenskonflikte 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 aufgeführt.

Umgang mit direkten finanziellen Interessenskonflikten:

- Es kam bei finanziellen Vergütungen durch Ad-Board, Berater-tätigkeit und Industriedrittmittel in verantwortlicher Position unabhängig von der Höhe der monetären Zuwendung zur Feststellung eines moderaten Interessenskonfliktes.
- Vortragstätigkeit wurden als geringer Interessenskonflikt bewertet.
- Wurde ein moderater Interessenskonflikt festgestellt, enthielt sich der Mandatsträger bei einzelnen Fragen oder Themenbereichen, je nach festgestelltem Interessenskonflikt.
- 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 Interessenskonflikten:

- Mitgliedschaften in Fachgesellschaften und Beteiligung an Fortbildungen und Ausbildungsinstituten wurden nicht als Interessenskonflikt für diese Leitlinie bewertet, da dies ein essentieller Teil der wissenschaftlichen und klinischen Arbeit ist.
- Ebenso wurde der Schwerpunkt der wissenschaftlichen und klinischen Tätigkeit in diesem Feld erwartet, um eine wissenschaftliche und praktikable Leitlinie zu erstellen.

- Eine persönliche Beziehung (Partner oder Verwandter 1. Grades) zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft lag bei keinem Mandatsträger vor.

Der Vorschlag der Steuergruppe zum Management wurde zu Beginn der Konsenskonferenz diskutiert und umgesetzt. Bei allen Empfehlungen, bei denen Enthaltungen aufgrund von Interessenskonflikten 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 Interessenskonflikte kann die systematische Evidenzaufbereitung, die pluralistische Zusammensetzung der Leitliniengruppe, die neutrale

Moderation, die Diskussion der Bewertung der Interessen und des Umgangs mit Interessenskonflikten zu Beginn der Konsenskonferenz sowie die öffentliche Konsultation gewertet werden.

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

## 9. Änderung der Leitlinie im Rahmen der Aktualisierung

Beim Update der Leitlinie wurden die Empfehlungen auf Änderungen geprüft, neue Empfehlungen erstellt oder Empfehlungen modifiziert. Bei den Empfehlungen ist daher jeweils gekennzeichnet, ob diese geprüft, modifiziert oder neu sind. Im Folgenden sind die Änderungen in der neuen Leitlinie aufgeführt (► **Tab. 13**).

► **Tab. 13** Geänderte oder neue Empfehlungen in Version 3.

Version 2.0 (Juni 2021)	Version 3.0 (2022)
3.2. Diesen Patienten sollte eine regelmäßige Früherkennung angeboten werden.	Entfällt an dieser Stelle, da es in der Empfehlung 3.14. enthalten ist. 3.14. Patienten mit Leberzirrhose im Stadium Child- Pugh A und B soll die Teilnahme an einer HCC- Früherkennung angeboten werden.
	3.5. Patienten mit akuter intermittierender Porphyrie, Glykogenspeicherkrankheit, Morbus Gaucher und Tyrosinämie Typ I kann eine regelmäßige Früherkennung angeboten werden.
3.81. Für einzelne Immuntherapienaive HCC- Patienten mit erhaltener Leberfunktion (im Stadium Child-Pugh A), mit Fernmetastasen oder einer Tumorkomplexion, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann und für die keine zugelassene Therapie mehr zur Verfügung steht, kann entweder eine Immun-Monotherapie mit den anti-PD-1-Antikörpern Nivolumab oder Pembrolizumab oder eine Kombinationstherapie mit Nivolumab und dem CTLA-4 Antikörper Ipilimumab angeboten werden.	3.85. Einzelnen Immuntherapienaiven HCC-Patienten mit erhaltener Leberfunktion (im Stadium Child-Pugh A), mit Fernmetastasen oder einer Tumorkomplexion, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann und für die keine zugelassene Therapie mehr zur Verfügung steht, kann eine Immuntherapie angeboten werden.
3.85. Für HCC-Patienten im Stadium Child-Pugh A oder B mit 7 Punkten und BCLC C mit überwiegendem Leberbefall zeigt eine TARE keine Überlegenheit zu Sorafenib. Ein Vergleich zwischen TARE und anderen medikamentösen Therapien außer Sorafenib liegt bisher nicht vor.	Entfällt, da ein Vergleich zwischen der TARE und Sorafenib durch die Überlegenheit von der Kombinationstherapie aus Atezolizumab und Bevacizumab obsolet erscheint.
	4.44. 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.
	4.45. 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.
4.44. Als medikamentöse Zweitlinientherapie kann eine Therapie mit FOLFOX angeboten werden.	4.47. Als medikamentöse Zweitlinientherapie kann bei Patienten <b>mit ECOG 0–1</b> eine Therapie mit FOLFOX angeboten werden.
	4.48. Nach Versagen mindestens einer vorherigen Therapielinie kann eine Irinotecan-haltige Therapie angeboten werden.

## 10. Verbreitung und Implementierung

Zur Verbesserung von Dissemination und Implementierung werden von dieser Leitlinie verschiedene Versionen erstellt, wie sie vom Leitlinienprogramm Onkologie obligat gefordert werden. Für die Anwendenden steht neben der Langversion der Leitlinie und dem vorliegenden Leitlinienreport auch eine Kurzversion zur Verfügung. Die Leitlinie wird außerdem in der App des Leitlinienprogramms digital zur Verfügung stehen.

Zusätzlich besteht bereits eine Patientenleitlinie, die nach der vorgegebenen Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/methodik/grundlegende-informationen-zur-methodik/>) erstellt wurde. Da sich inhaltlich keine relevanten Änderungen für die Patientenleitlinie durch die Überarbeitung der Leitlinie ergeben haben, bleibt die Patientenleitlinie von 2021 bestehen.

## 11. Tabellenverzeichnis

▶ <b>Tab. 1:</b> Abkürzungsverzeichnis	e159
▶ <b>Tab. 2:</b> Schlüsselfragen zum hepatozellulären Karzinom	e160
▶ <b>Tab. 3:</b> Schlüsselfragen zu den biliären Karzinomen	e161
▶ <b>Tab. 4:</b> Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2011) [1]	e164
▶ <b>Tab. 5:</b> Einschlusskriterien bei den PICO-Fragen zum Hepatozellulären Karzinom	e165
▶ <b>Tab. 6:</b> PICO-Frage HCC 20 – Updaterecherche	e165
▶ <b>Tab. 7:</b> Einschlusskriterien bei den PICO-Fragen zu den biliären Karzinomen	e165
▶ <b>Tab. 8:</b> PICO-Frage CCA 11 (leicht veränderte PICO-Frage im Rahmen der Updaterecherche)	e166
▶ <b>Tab. 9:</b> PICO-Frage CCA 15 – Updaterecherche	e166
▶ <b>Tab. 10:</b> verwendete Empfehlungsgrade	e166
▶ <b>Tab. 11:</b> Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke	e166
▶ <b>Tab. 12:</b> Ergebnisse des Konsultationsverfahrens zur Version 3	e168
▶ <b>Tab. 13:</b> Geänderte oder neue Empfehlungen in Version 3	e170

## Interessenskonflikt

Die Übersicht über die Interessenskonflikte der Autorinnen und Autoren ist im Leitlinienreport veröffentlicht.

## Literatur

- [1] Howick J et al. The 2011 Oxford CEBM Evidence Levels of Evidence (Introductory Document). 2011. Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>
- [2] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften – Ständige Kommission, L. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. 1. Auflage 2012 [cited 09.12.2013; Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/awmf-regelwerk.html>
- [3] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). Entwicklung von leitlinienbasierten Qualitätsindikatoren. Methodenpapier für das Leitlinienprogramm Onkologie, Version 3.0 2021 [cited 2021 10.05.2022]. Available from: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/methodik/grundlegende-informationen-zur-methodik/>