

# Hepatocellulært carcinom ved levercirrose: screening, udredning, og behandling.

## Forfattere og korrespondance

Jan Eriksen  
Lise-Lotte Gluud  
Mette Kjær  
Aleksander Krag  
Lars Peter Larsen  
Peter Ott  
Henriette Ytting

### Korrespondance

Peter Ott  
Ledende overlæge, dr.med.  
Medicinsk afdeling V, Århus Sygehus, 8000 C  
peterott@rm.dk

## Status

Første udkast:	19.06.2010
Diskuteret på Hindsgavl:	04.09.2010
Korrigeret udkast:	05.12.2010
Endelig guideline:	xx.xx xxxx
Guideline skal revideres senest:	xx.xx xxxx

## Afgrænsning af emnet

Den oprindelige opgave for arbejdsgruppen var spørgsmålet, om patienter med cirrose skal tilbydes deltagelse i et overvågningsprogram, hvor der med regelmæssige mellemrum screenes for HCC.

For at kunne begrunde eventuel anbefaling af et overvågningsprogram er det nødvendigt at vurdere mulighederne for udredning efter abnormt screeningsfund og værdien af efterfølgende behandlinger. Derfor rummer den emneopdelte gennemgang afsnit herom, som i sig selv kan anvendes som guidelines. På det grundlag ændredes titlen til den nuværende. Arbejdsgruppen har kritisk gennemgået den aktuelle litteratur med fokus på, om internationale erfaringer kan generaliseres til danske forhold.

Arbejdsgruppen har afgrænset sit emneområde til kun at omhandle patienter med cirrose. Vedrørende patienter med viral hepatitis henvises til relevante guidelines (se f.eks. <http://www.dasl.dk/guide.asp>).

## Quick-guide

- Patienter med cirrose bør ikke tilbydes screening for hepatocellulært carcinom (HCC) medmindre det foregår i regi af en randomiseret undersøgelse af screeningens værdi.
- Cirrosepatienter henvises til kræftpakkeforløb med begrundet mistanke om HCC, hvis
  - der ved UL, CT eller MR er set en solid proces i leveren, der ikke er fokal nodulær hyperplasi eller hæmangiom,
  - og/eller
  - $\alpha$ -f<sub>2</sub>o protein er > 200 kIU/L eller > 100 og stigende.
- Patienter med diagnosticeret HCC og behandlingsmulighed henvises i henhold til specialevejledningen .
- Ved viral hepatitis henvises til retningslinierne derfor (<http://www.dasl.dk/guide.asp>).

Risikoen for HCC er forøget ved cirrose. Der er nogen evidens for at regelmæssig screening reducerer HCC relateret mortalitet blandt patienter med kronisk hepatitis B. På denne baggrund indføres flere steder i udlandet overvågningsprogrammer med regelmæssig UL screening hos patienter med cirrose. Værdien af screening af cirrose patienter er aldrig undersøgt i prospektive studier. Arbejdsgruppens litteraturgennemgang sætter spørgsmålstegn ved, om evidensen er tilstrækkelig til at anbefale screening i det danske klientel, der væsentligst omfatter patienter med alkoholbetinget cirrose. Screening bør derfor ikke indføres i Danmark, uden at der er gjort et forsøg på at gennemføre en protokolleret vurdering af effekten.

## Indledning

### Baggrund

Hepatocellulært carcinom er globalt set den sjette hyppigste cancerform, og incidensen er stigende i Europa og USA (1-6). I Danmark er HCC forholdsvis sjælden. Der registreres (C 22.0) årligt cirka 100 nye tilfælde svarende til en incidens af HCC på 2 per 100.000 person år (7;8). Incidensen kan være højere pga underdiagnosticering.

Patienter med cirrose har en øget risiko for udvikling af HCC, omkring 1-3% årligt. Der er i dag flere etablerede, potentielt kurative eller livsforlængende behandlinger af HCC (9). Effekten af disse behandlinger er størst, hvis HCC opdages på et tidligt tidspunkt. Et meget stort randomiseret forsøg tyder desuden på, at screening reducerer HCC relateret mortalitet blandt personer med viral hepatitis B. På denne baggrund anbefales overvågningsprogrammer i en række oversigtsartikler (9-13) og af nationale selskaber, herunder det amerikanske (14), europæiske (15;16), japanske (17), asiatiske (18), engelske (19) og spanske (20). I Danmark har de videnskabelige selskaber anbefalet screening af visse patienter med kronisk viral hepatitis (www.dasl.dk).

HCC håndteres i Danmark i pakkeforløb, hvor diagnostik og behandling iværksættes indenfor meget kort tid (www.sst.dk).

### Definitioner:

*Overvågning:* Et program med det formål at identificere HCC hos cirrosepatienter på et tidligt stadium gennem regelmæssig undersøgelse.

*Screening:* Den metode, der anvendes til regelmæssig undersøgelse af risikopopulationen. Hertil anvendes en eller flere screeningstest(s).

*Konfirmatorisk testning:* Undersøgelsesprogram, der anvendes til at af- eller bekræfte mistanke om HCC opstået ved screening.

### Forkortelser

Child-Pugh klassifikation. Child C har svær dekomenseret cirrose, Child B moderat og Child A kompenseret.

HBV/HCV: Hepatitis B/ Hepatitis C

HCC: Hepatocellulært carcinom

OLT: Levertransplantation

PEI: Perkutan Etanol Injektion

RFA: Radio frekvens ablation

RCT: Randomiserede kontrollerede studier

TACE : Transarteriel kemoembolisering

UL/CT/MR: Ultralyd, computertomografi/magnetisk resonans

## Evidensniveau for kliniske rekommandationer

Da arbejdsgruppen ikke finder tilstrækkelig evidens til at anbefale indførelse af et overvågningsprogram med screening af cirrosepatienter for HCC, redegøres for underliggende evidensniveauer i den emnebaseerede gennemgang.

### Litteratur søgningsmetode:

Arbejdsgruppen har kritisk gennemlæst internationalt publicerede guidelines (14;16-18) og reviews publiceret i indflydelsesrige tidsskrifter (9;10;12;13;20;21) med tilhørende litteraturlister. Man har udnyttet den ekstensive referenceliste fra en meget grundig cost-benefit analyse (22;23). Dette er suppleret med gennemgang af

- eksisterende randomiserede RCT af værdien af overvågning (15;24-27)
- udvidet søgning vedr. værdien af UL ved screening af cirrose (28-39),
- cost-benefit undersøgelser af overvågningsprogrammer for HCC hos cirrose patienter baseret på Markov analyser eller tilsvarende (22;23;40-46).

Derudover har to af gruppens medlemmer foretaget en ekstensiv litteraturgennemgang med henblik på risikoen for udvikling af HCC ved cirrose af forskellig ætiologi. Gruppen holdt den 9. april 2010 møde i Sundhedsstyrelsen. Sundhedsstyrelsen skal godkende nationale programmer for screening af raske, mens et program som det her omtalte, opfattes som en retningslinie for håndtering af syge, og ikke kræver Sundhedsstyrelsens godkendelse. Sundhedsstyrelsens repræsentanter var enige i behovet for yderligere evidens.

Søgeord: Cirrose, Hepatocellulært carcinom, HCC, Screening.

**Kravene til et overvågningsprogram**

For at indføre et overvågningsprogram skal følgende forudsætninger være opfyldt:

- A) Relevante behandlingstilbud skal være tilgængelige
- B) Risikopopulationen skal være identificerbar
- C) Velegnede screeningsmetoder skal være til rådighed
- D) Strukturert follow-up på abnorme fund skal være beskrevet
- E) Screening skal forbedre prognosen
- F) Økonomien skal være kendt, så beslutningen kan indgå i en sundhedspolitisk prioritering.

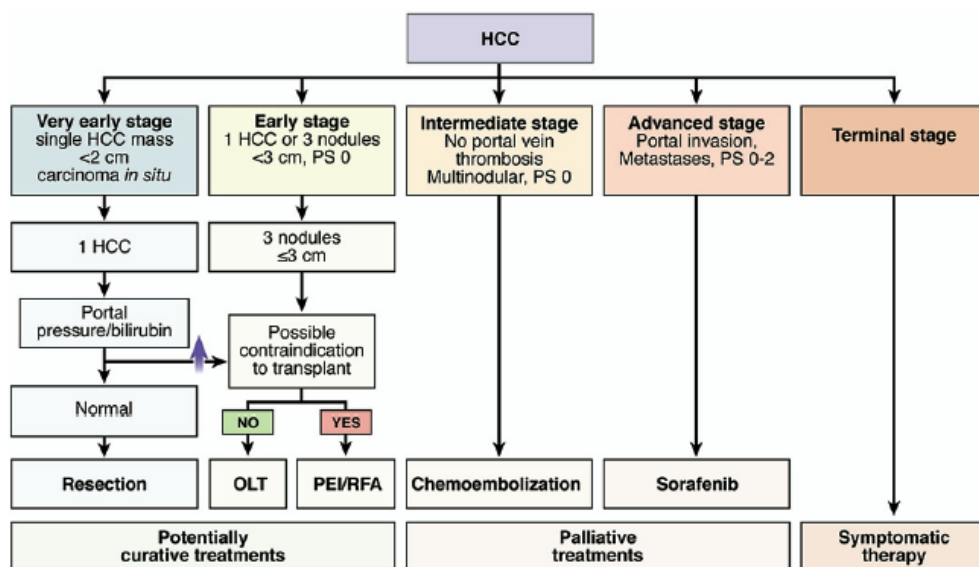
Disse forhold gennemgås hver for sig. Arbejdsgruppen vil svare "Ja" til A), B) og D), men finder evidensen utilstrækkelig til at svare bekræftende på C), E) og F).

**A) Er relevante behandlingsmuligheder tilgængelige?**

Arbejdsgruppen finder, at dette er tilfældet.

Ubehandlet har HCC en meget dårlig prognose. Fem-års overlevelsen uden behandling opgives internationalt til 3% (6;47) hvilket stemmer overens med ældre danske opgørelser ([www.cancer.dk](http://www.cancer.dk)). Indenfor de seneste 5-10 år er i Danmark indført en række behandlinger, som potentielt kan forbedre prognosen (9). Behandlingernes effekt er størst, hvis tumor diagnosticeres på et tidligt tidspunkt, - helst før 3 cm -, i henhold til AASLD's guidelines (14) og som anført i algoritmen i Figur 1.

**Figur 1. Beslutningsalgoritme for at finde bedste behandling (efter (9)).**



**Figure 2.** A proposed algorithm for treatment of HCC (adapted from BCLC algorithm)<sup>103</sup> PS, performance status; OLT, orthotopic liver transplantation; PEI, percutaneous ethanol injection; RFA, radiofrequency ablation.

**Resektion**

Hos patienter med begrænset, helst solitær HCC under 2 cm kan kirurgisk resektion foretages, hvis patienten har Child A cirrose med kun let påvirket leverfunktion (9;14;48;49). Effekten er ikke belyst ved RCT, men der er en rapporteret helbredelse og 5 års overlevelse på op til 75% (9). Efter resektion er leveren fortsat cirrotisk med risiko for fornyet HCC. I særlige tilfælde kan HCC >2 cm resekeres radikalt.

**Lever transplantation (OLT)**

Patienter, der opfylder "Milano-kriterierne" (kun én tumor med diameter på højst 5 cm eller 2-3 tumorer med største diameter 3 cm) overvejes internationalt til OLT (14-20;50-54). I venteliste perioden tilbydes resektion, RFA eller TACE (33). Værdien af OLT ved HCC er ikke belyst ved RCT, men der er rapporteret > 50% chance for helbredelse og 5-års overlevelser op til 75% (9). I Danmark dikterer organmangel en mere restriktiv holdning end i andre lande.

**Lokal ablation**

Lokal ablation foretages med radiofrekvens ablation (RFA) eller alkohol injektion (PEI). Der findes ikke RCT, som belyser værdien af PEI eller RFA overfor konservativ behandling. Derimod findes 5 RCT, der sammenligner RFA og PEI (55;56). I alt indgik 701 patienter, hvoraf 658 havde tumorer < 3 cm og 43 var 3-4 cm i diameter. RFA efterfulgtes af færre lokale recidiver og bedre 3-års overlevelse end PEI (55;56) (57;58). Dette taler for en effekt af RFA. I serier, der inkluderer meget små tumorer, er 5-års overlevelsen > 70% (57;59-61).

To RCT (se (56)) og retrospektive opgørelser (62) tyder på, at RFA kan måle sig med resektion ved tumorer < 3 cm og er mindre bivirkningsbehæftet. Lokal resektion kan dog være at fortrække hos yngre, fordi risikoen for lokal recidiv er mindre (63). Kombinationen af RFA og TACE kan hos nogle være bedre end RFA alene (60). Området udvikles fortsat.

#### *Transarteriel kemoembolisering (TACE)*

En meta-analyse baseret på 7 RCT tyder på at TACE øger overlevelsen sammenlignet med symptomatisk behandling (64). I den største RCT (65) øgede TACE median overlevelsen fra 14 til 28 måneder (Child A, HCC < 5 cm eller multinodulær tumor (Okuda stadium I og II), ingen portvenetrombose, ingen ekstrahepatisk spredning).

#### *Medicinsk behandling*

Af flere undersøgte behandlinger har kun angiogenesehæmmeren sorafenib vist signifikant overlevelseseffekt (66;67). I to RCT, som inkluderede patienter med avanceret cancer, øgede sorafenib sammenlignet med placebo medianoverlevelsen fra henholdsvis 4,2 til 6,5 måneder (66) (asiatisk undersøgelse) og 7,9 til 10,7 mdr (67) (europæisk undersøgelse). Nye angiogenesehæmmere er under udvikling.

#### Resume

	Indikation	Effekt	Evidens niveau
Ingen behandling	Uanset størrelse	5 års overlevelse < 25%	2a-2b
Resektion	Teknisk resektabel Child A cirrose	5 års overlevelse 50-70%, recidiv HCC ses	2a-2b
Levertransplantation	Milano kriterier	5 års overlevelse 50-70%, recidiv HCC sjældent	2a-2b
RFA	< 3 cm	5 års overlevelse 50-70%, recidiv HCC ses	2a-2b
TACE	< 5 cm eller multinodulær	Median overlevelse fra 14 til 28 mdr	1a
Sorafenib	Avanceret cancer	Median overlevelse fra 7,9 til 10,7 mdr	1b

#### **B) Risikopopulationen skal være identificerbar.**

Arbejdsgruppen finder, at risikogruppen er identificerbar.

Baseret på en selvstændig ekstensiv litteratursøgning (Krag & Glud, personlig meddelelse) er den omtrentlige risiko for udvikling af HCC som følger.

- Alkoholisk cirrose 1.7 % per år
- Cirrose efter hepatitis B 2.2 % per år
- Cirrose efter hepatitis C 3.7 % per år
- Cirrose efter autoimmun hepatitis 1.1% per år
- Cirrose ved hæmokromatose 5% per år

I Danmark er der 10-12.000 patienter med cirrose (68-70). Størstedelen er alkoholisk, og således forventes omkring 1.7% eller ca 250 HCC/år, noget mere end det registrerede. Der hersker imidlertid stor usikkerhed om risikoen hos patienter med alkoholisk cirrose.

#### **C) Velegnede screeningsmetoder skal være til rådighed**

Arbejdsgruppen finder, at der mangler evidens for, at den anbefalede metode, UL, har den nødvendige diagnostiske kvalitet til screeningsformål i den danske cirrosepopulation.

UL er meget anvendt og velegnet metode til billeddiagnostik af leveren. I mange tilfælde vil mistanke om HCC opstået ved UL have betydelig diagnostisk værdi. Derfor er UL i mange tilfælde førstevalg ved undersøgelse af leveren også ved mistanke om malignitet. Dette betyder imidlertid ikke nødvendigvis, at UL kan anvendes som screeningsmetode; hertil stilles særlige krav. Screeningsmetoden skal ideelt opfylde følgende: Høj sensitivitet, særlig overfor små HCC (< 3 cm), hvor behandlingseffekten er størst. Høj specificitet, så konfirmatoriske tests undgås. Tilgængelig, bivirkningsfri og prisbillig.

#### Biokemiske metoder

Der findes ingen egnede.  $\alpha$ -f<sub>2</sub>-protein synes ikke at bidrage yderligere, hvis der screenes med UL (15;22;23;26;37;45;71).

	Evidensniveau
$\alpha$ -f <sub>2</sub> -protein kan ikke anbefales som screeningstest	2a

#### Ultralyd (UL)

UL anbefales internationalt som screeningsmetode ud fra en afvejet vurdering af diagnostisk kvalitet, tilgængelighed og pris (14;16;18;32;72). Kontrast-UL kan ikke anvendes til screening, fordi hele leveren ikke kan gennemses i den arterielle fase (28;30;31;37;73). Derimod er kontrast-UL, CT og MR velegnede som konfirmatoriske tests (14).

UL screening af patienter med kronisk HBV har 79-84% sensitivitet og 94-97% specificitet (15;25). Værdien af UL er dog anderledes i den cirrotiske lever. UL visualisering af især små HCC vanskeliggøres af den inhomogene struktur af den cirrotiske lever. Dette forhold må afhænge af cirrosens ætiologi og karakter (makro/mikronodulær), men spørgsmålet er dårligt belyst. I mindre studier af patienter med cirrose varierer sensitiviteten for påvisning af HCC ved US fra 35 til 84% (33). Denne variation afspejler de forskellige studiedesign, herunder hvad der er anvendt som "gold standard" (anden billedmodalitet, biopsi, cytologi, follow-up). I studier hvor "gold standard" har været patologifundet i den udtagne lever i forbindelse med levertransplantation var sensitivitet af UL 33 – 66 %, (29;32;34-36;38;39), altså væsentlige lavere end hos patienter med kronisk HBV. Specificiteten var derimod nogenlunde den samme, 92 – 98 %.

Tumorstørrelsen influerer på sensitiviteten for UL, således at sensitiviteten er mindst ved små tumorer (29;34;38). I et studie fandtes for HCC med diameter > 5 cm, 3-5 cm, 2-3 cm, 1-2 cm og < 1 cm en sensitivitet på henholdsvis 75 %, 50 %, 20 %, 13.6 % og 0 % (39). Dette er bekymrende, fordi behandlingsmulighederne er bedst ved HCC < 3-5 cm.

De ovennævnte studier er blevet kritiseret for følgende: A) de er op til 20 år gamle og teknikken er bedre i dag, B) i nogle tilfælde udførtes UL ikke af en læge, men en tekniker, C) Anvendelse af explanterede leverer som "guldstandard" er bias behæftet, fordi der per definition er tale om patienter med end-stage leversygdom og det jo er early-stage patienter, der i givet fald ville blive tilbud screening. D) Den alkoholiske cirroselever hyppigst er mikronodulær og sjældent makronodulær og derfor måske nemmere at skanne. Disse forhold sandsynliggør, at UL vil performe bedre i screeningsammenhæng, end de ovenstående undersøgelser giver indtryk af. Stadig finder arbejdsgruppen det dog for ringe belyst.

#### Screeningshyppighed

Spørgsmålet om screeningshyppighed er dårligt belyst. Studier af tumorvæksthastighed taler for at 6 måneders intervaller er mest effektiv (12;16). Den eneste RCT er publiceret i abstract form og fandt ingen forskel mellem 3 og 6 måneder (74). Ældre retrospektive italienske undersøgelser kunne ikke påvise behandlingsmæssig forskel på 6 eller 12 måneders intervaller (75;76). Men et nyere og større retrospektivt studie (77) tages til indtægt for, at 6 mdr interval er marginalt bedre, hvilket svarer til konklusionerne af større cost-benefit analyser (23).

#### Resume

	Evidens niveau
Den diagnostiske værdi af UL afhænger af tumorstørrelse	2a
I den cirrotiske lever på alkoholisk basis er sensitiviteten sensitivitet 33 – 66 % og specificiteten 92 – 98 %	2a
Der er marginal forskel på 6 og 12 mdr screeningsinterval	2a
Der er ikke forskel på 3 og 6 mdr screeningsinterval	1b

#### D) Struktureret follow-up på abnorme fund skal være beskrevet

Arbejdsgruppen finder, at dette er tilfældet.

Abnorme fund ved screening følges op efter Figur 3, der er grundigt gennemarbejdet (14;16), og anvendes i danske kræftpakkeforløb. Patienter, der opfylder kriterierne, og som vil kunne behandles, bør henvises til sygehuse med etablerede kræftpakkeforløb for primær leverkræft.

**Figur 2. Protokol for konfirmatoriske undersøgelser (14;16). (I 2010 offentliggjorde AASLD reviderede guidelines, der anbefalede en let forenklet algoritme, hvor  $\alpha$ -feto-protein ikke indgår.)**

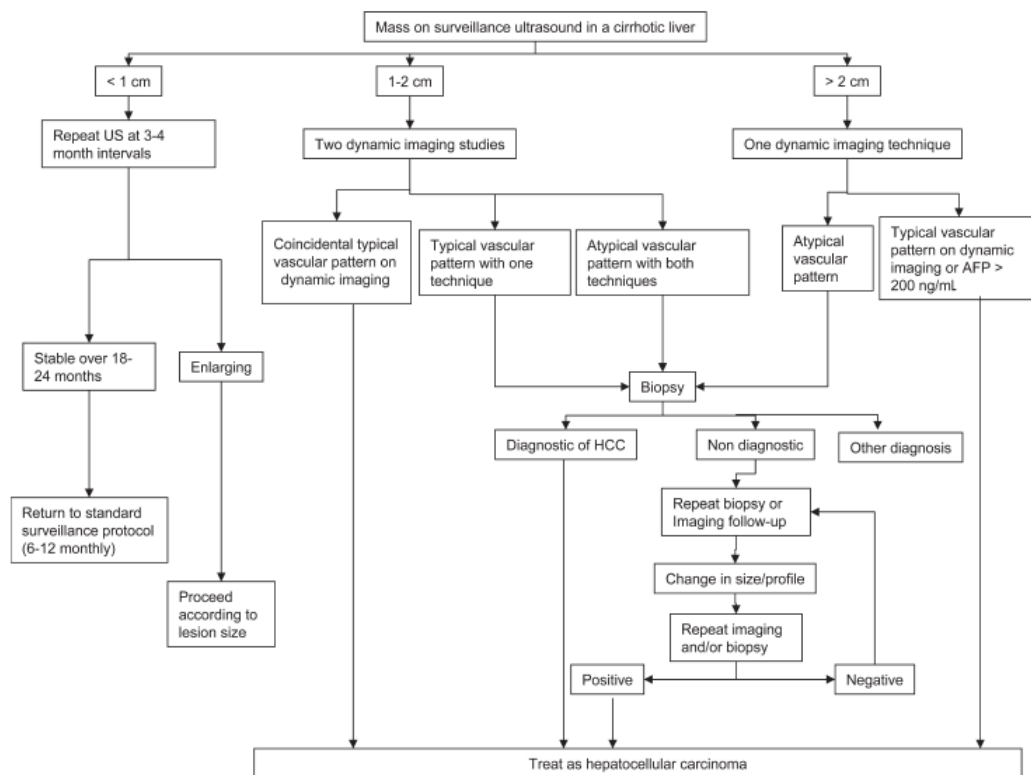


Fig. 1. A suggested algorithm for investigation of a nodule found on ultrasound during screening or surveillance. Note that nodules smaller than 1 cm initially which enlarge over time should be investigated using one of the other two algorithms shown depending on the size of the nodule. The typical vascular pattern referred to means that the lesion is hypervascular in the arterial phase, and washes out in the portal/venous phase. All other patterns are considered atypical.

## E) Screening skal forbedre prognosen

Arbejdsgruppen mener, at dette er usikkert, fordi baggrundsdødeligheden i den danske patient population er høj.

Et overvågningsprogram er mest effektivt i en population med lav ikke-HCC-relateret dødelighed.

De 3 eneste RCT blev udført i patienter med kronisk HBV (15;25;26). Kun én RCT var stor nok og havde tilstrækkelige behandlingstilbud til at belyse overlevelseseffekten. I den indgik 18816 patienter med HBV uden cirrose. Femårsdødeligheden af HCC reduceredes fra 54/9443 i kontrolgruppen til 32/9373 i overvågningsgruppen ( $p < 0.05$ ). Studiet rapporterede ikke total mortaliteten i de to grupper og havde ikke styrke til at kunne påvise en eventuel effekt herpå. Studiet kan næppe generaliseres til danske forhold, fordi 1) værdien af UL er forskellig i kronisk HBV og alkoholisk cirrose, 2) der er uklarhed om behandlingen i den kinesiske kontrolgruppe og 3) den danske population har antagelig en væsentlig højere non-HCC mortalitet end den kinesiske.

I sydeuropæiske og amerikanske materialer er cirrose hovedsagelig på baggrund af HCV (1;4;14;16). Store italienske retrospektive opgørelser (21;75;77-79) tages til indtægt for, at patienter med HCV med Child A/B cirrose og HCC havde en bedre overlevelse, hvis tumor var opdaget som led i screening. Det samme gjorde sig ikke gældende for patienter i Child gruppe C, som i betydeligt omfang døde af cirrosekomplikationer. Noget tilsvarende fandtes i en amerikansk undersøgelse, hvor 43% af patienterne døde af andre årsager end deres maligne sygdom (80). Dette er baggrunden for, at Child A/B, men ikke Child C patienter ikke anbefales screenet (14).

Det skal understreges, at der ikke foreligger RCT, der belyser værdien af overvågning hos patienter med kompenseret HCV cirrose. Indførelse af screening baseres alene på de nævnte retrospektive undersøgelser samt generalisering fra studier vedrørende HBV (15;26). Hvis der er en overlevelsesgevinst ved screening ved HCV cirrose, kunne det hænge sammen med, at HCC er en vigtig dødsårsag (81). I en kohorte af kompenserede patienter med HCV cirrose var HCC således hyppigste første komplikation (27%) og forklarede 44% af alle dødsfald. Over 9 år udviklede 32% HCC, mens forholdsvis få progredierede fra Child A til B eller C (81).

Tilgængelige data tyder på, at den danske population af patienter med hovedsagelig alkoholbetinget cirrose har en betydelig højere ikke-HCC-relateret dødelighed end syd-europæiske og amerikanske serier, hvor HCV er den hyppigste ætiologi. I et stort registerbaseret studie (69) havde danske patienter med cirrose 1- og 5- års overlevelse på henholdsvis 66 % og 38%, hvilket yderligere afhang af comorbiditet (69), socio-økonomisk status (70) og forekomsten af komplikationer (82).

Den ringe overlevelse ved alkoholisk cirrose sætter derfor spørgsmålstegn ved værdien af et HCC overvågningsprogram hos netop disse patienter.

Overvågning af cirrosepatienter for HCC ved UL og  $\alpha$ -fættoprotein hver 6. måned har været genstand for en meget grundig medicinsk teknologivurdering (22;23). Analysen byggede på følgende forudsætninger, der er klart over-optimistiske: 100% kompliance, 70% sensitivitet ved UL og ubegrænset adgang til OLT. Den estimerede overlevelsesgevinst var lavere, hvis cirrosen skyldtes alkohol (0,23 år), end HCV (0,38 år) eller HBV (1,08 år) (22;23). I de andre undersøgelser, der inkluderer en vis procentdel med alkoholbetinget cirrose, skønnedes overlevelsesgevinsten fra 0,29 til 0,76 leveår (40;41;45).

#### Resume

	Evidensniveau
Et overvågningsprogram med $\alpha$ -fættoprotein og UL vil betyde, at flere HCC diagnosticeres på et tidspunkt, hvor de kan tilbydes resektion, levertransplantation eller RFA.	2a Understøttes af MTV Ej belyst ved alkoholisk cirrose

#### F) Økonomien skal være kendt, så beslutningen kan indgå i en sundhedspolitisk prioritering.

Arbejdsgruppen finder, at dette punkt skal være bedre belyst, før en eventuel screening kan anbefales. Gruppen har forsøgt at identificere alle relevante cost-benefit analyser publiceret indenfor de sidste 10 år, som anvender Markovanalyse eller tilsvarende (22;23;40-46;83). Tre af disse (42;44;83) tager alene udgangspunkt i HCV cirrose, en (46) omhandler screening på transplantationsventeliste og disse er ikke relevante i denne sammenhæng. En alvorlig svaghed ved alle er, at behandlingsmuligheden sorafenib (eller tilsvarende) ikke er inkluderet. Skønnene for udgiften per vundet leveår varierer fra 26.000 (40) til 122.000 \$ (23). I den eneste, der er baseret på egne data fra et overvågningsprogram, var udgiften 113.000 \$/leveår. I den mest gennemarbejdede MTV (22;23) var estimatet 87.000 £, men højere (128.000 £) ved alkoholisk cirrose pga. højere alder ved diagnose, højere non-cirrotisk dødelighed og lavere sensitivitet ved UL. Prissætningen og dermed skønnene kan variere meget fra danske forhold.

#### Referencer

##### Reference List

- (1) Bosetti C, Levi F, Boffetta P, Lucchini F, Negri E, La VC. Trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Europe, 1980-2004. *Hepatology* 2008; 48(1):137-145.
- (2) Bosch FX, Ribes J, Cleries R, Diaz M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2005; 9(2):191-211, v.
- (3) Taylor-Robinson SD, Foster GR, Arora S, Hargreaves S, Thomas HC. Increase in primary liver cancer in the UK, 1979-94. *Lancet* 1997; 350(9085):1142-1143.
- (4) Stroffolini T, Sagnelli E, Almasio P, Ferrigno L, Craxi A, Mele A. Characteristics of liver cirrhosis in Italy: results from a multicenter national study. *Dig Liver Dis* 2004; 36(1):56-60.
- (5) Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001; 94(2):153-156.
- (6) El-Serag HB, Mason AC, Key C. Trends in survival of patients with hepatocellular carcinoma between 1977 and 1996 in the United States. *Hepatology* 2001; 33(1):62-65.
- (7) Jepsen P, Vilstrup H, Tarone RE, Friis S, Sorensen HT. Incidence rates of hepatocellular carcinoma in the U.S. and Denmark: recent trends. *Int J Cancer* 2007; 121(7):1624-1626.
- (8) Sorensen HT, Friis S, Olsen JH et al. Risk of liver and other types of cancer in patients with cirrhosis: a nationwide cohort study in Denmark. *Hepatology* 1998; 28(4):921-925.
- (9) El-Serag HB, Marrero JA, Rudolph L, Reddy KR. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008; 134(6):1752-1763.

- (10) Sherman M. Surveillance of hepatocellular carcinoma: we must do better. *Am J Med* 2008; 121(2):89-90.
- (11) Colombo M. Screening and diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2009; 29 Suppl 1:143-147.
- (12) Cabibbo G, Craxi A. Hepatocellular cancer: optimal strategies for screening and surveillance. *Dig Dis* 2009; 27(2):142-147.
- (13) Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362(9399):1907-1917.
- (14) Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42(5):1208-1236.
- (15) Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130(7):417-422.
- (16) Bruix J, Sherman M, Llovet JM et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001; 35(3):421-430.
- (17) Kudo M, Okanoue T. Management of hepatocellular carcinoma in Japan: consensus-based clinical practice manual proposed by the Japan Society of Hepatology. *Oncology* 2007; 72 Suppl 1:2-15.
- (18) Poon D, Anderson BO, Chen LT et al. Management of hepatocellular carcinoma in Asia: consensus statement from the Asian Oncology Summit 2009. *Lancet Oncol* 2009; 10(11):1111-1118.
- (19) Ryder SD. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults. *Gut* 2003; 52 Suppl 3:iii1-iii8.
- (20) Forner A, Ayuso C, Isabel RM et al. [Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma]. *Med Clin (Barc)* 2009; 132(7):272-287.
- (21) Colombo M. Screening. *Hepatol Res* 2007; 37 Suppl 2:S146-S151.
- (22) Thompson CJ, Rogers G, Hewson P et al. Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: a cost-utility analysis. *Br J Cancer* 2008; 98(7):1166-1175.
- (23) Thompson CJ, Rogers G, Hewson P et al. Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess* 2007; 11(34):1-206.
- (24) Yang B, Zhang B, Tang Z. [Randomized controlled prospective study of secondary prevention for primary liver cancer]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 1999; 79(12):887-889.
- (25) Sherman M, Peltekian KM, Lee C. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a North American urban population. *Hepatology* 1995; 22(2):432-438.
- (26) Chen JG, Parkin DM, Chen QG et al. Screening for liver cancer: results of a randomised controlled trial in Qidong, China. *J Med Screen* 2003; 10(4):204-209.
- (27) Chen JG. [Study on screening for primary liver cancer in high risk population of an endemic area]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 1991; 25(6):325-328.
- (28) Xu HX, Xie XY, Lu MD et al. Contrast-enhanced sonography in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma < or =2 cm. *J Clin Ultrasound* 2008; 36(5):257-266.
- (29) Shapiro RS, Katz R, Mendelson DS, Halton KP, Schwartz ME, Miller CM. Detection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: sensitivity of CT and ultrasonography. *J Ultrasound Med* 1996; 15(7):497-502.
- (30) Schacherer D, Girlich C, Wiest R et al. Semiquantitative characterization of hepatocellular carcinoma (HCC)--perfusion with contrast-enhanced ultrasound and perfusion analysis. *Clin Hemorheol Microcirc* 2010; 44(2):97-105.
- (31) Schacherer D, Girlich C, Jung ME, Wiest R, Scholmerich J. Transabdominal ultrasound with echoenhancement by contrast media in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Dig Dis* 2009; 27(2):109-113.
- (32) Rode A, Bancel B, Douek P et al. Small nodule detection in cirrhotic livers: evaluation with US, spiral CT, and MRI and correlation with pathologic examination of explanted liver. *J Comput Assist Tomogr* 2001; 25(3):327-336.
- (33) Peterson MS, Baron RL. Radiologic diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2001; 5(1):123-144.
- (34) Liu WC, Lim JH, Park CK et al. Poor sensitivity of sonography in detection of hepatocellular carcinoma in advanced liver cirrhosis: accuracy of pretransplantation sonography in 118 patients. *Eur Radiol* 2003; 13(7):1693-1698.
- (35) Kim CK, Lim JH, Lee WJ. Detection of hepatocellular carcinomas and dysplastic nodules in cirrhotic liver: Accuracy of ultrasonography in transplant patients. *J Ultrasound Med* 2001; 20(2):99-104.
- (36) Gambarin-Gelwan M, Wolf DC, Shapiro R, Schwartz ME, Min AD. Sensitivity of commonly available screening tests in detecting hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients undergoing liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(6):1535-1538.

- (37) Forner A, Vilana R, Ayuso C et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008; 47(1):97-104.
- (38) Dodd GD, III, Miller WJ, Baron RL, Skolnick ML, Campbell WL. Detection of malignant tumors in end-stage cirrhotic livers: efficacy of sonography as a screening technique. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 159(4):727-733.
- (39) Bennett GL, Krinsky GA, Abitbol RJ, Kim SY, Theise ND, Teperman LW. Sonographic detection of hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules in cirrhosis: correlation of pretransplantation sonography and liver explant pathology in 200 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179(1):75-80.
- (40) Sarasin FP, Giostra E, Hadengue A. Cost-effectiveness of screening for detection of small hepatocellular carcinoma in western patients with Child-Pugh class A cirrhosis. *Am J Med* 1996; 101(4):422-434.
- (41) Nouse K, Tanaka H, Uematsu S et al. Cost-effectiveness of the surveillance program of hepatocellular carcinoma depends on the medical circumstances. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23(3):437-444.
- (42) Lin OS, Keeffe EB, Sanders GD, Owens DK. Cost-effectiveness of screening for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis due to chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19(11):1159-1172.
- (43) Bolondi L, Sofia S, Siringo S et al. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut* 2001; 48(2):251-259.
- (44) Arguedas MR, Chen VK, Eloubeidi MA, Fallon MB. Screening for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C cirrhosis: a cost-utility analysis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(3):679-690.
- (45) Andersson KL, Salomon JA, Goldie SJ, Chung RT. Cost effectiveness of alternative surveillance strategies for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6(12):1418-1424.
- (46) Saab S, Ly D, Nieto J et al. Hepatocellular carcinoma screening in patients waiting for liver transplantation: a decision analytic model. *Liver Transpl* 2003; 9(7):672-681.
- (47) Cabibbo G, Enea M, Attnasio M, Bruix J, Craxi A, Camma C. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010; 51(4):1274-1283.
- (48) Llovet JM, Bruix J, Gores GJ. Surgical resection versus transplantation for early hepatocellular carcinoma: clues for the best strategy. *Hepatology* 2000; 31(4):1019-1021.
- (49) Liu JH, Chen PW, Asch SM, Busuttil RW, Ko CY. Surgery for hepatocellular carcinoma: does it improve survival? *Ann Surg Oncol* 2004; 11(3):298-303.
- (50) Otto G, Heuschen U, Hofmann WJ, Krumm G, Hinz U, Herfarth C. Survival and recurrence after liver transplantation versus liver resection for hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis. *Ann Surg* 1998; 227(3):424-432.
- (51) Otto G, Heuschen U, Hofmann WJ, Krumm HG, Hinz U, Herfarth C. Is transplantation really superior to resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma? *Transplant Proc* 1997; 29(1-2):489-491.
- (52) Mazzaferro V, Regalia E, Doci R et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334(11):693-699.
- (53) Mazzaferro V, Chun YS, Poon RT et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(4):1001-1007.
- (54) Knight SR, Friend PJ, Morris PJ. Role of transplantation in the management of hepatic malignancy. *Br J Surg* 2007; 94(11):1319-1330.
- (55) Orlando A, Leandro G, Olivo M, Andriulli A, Cottone M. Radiofrequency thermal ablation vs. percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(2):514-524.
- (56) Lau WY, Lai EC. The current role of radiofrequency ablation in the management of hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Ann Surg* 2009; 249(1):20-25.
- (57) Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology* 2009; 49(2):453-459.
- (58) Bouza C, Lopez-Cuadrado T, Alcazar R, Saz-Parkinson Z, Amate JM. Meta-analysis of percutaneous radiofrequency ablation versus ethanol injection in hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol* 2009; 9:31.
- (59) Waki K, Aikata H, Katamura Y et al. Percutaneous radiofrequency ablation as first-line treatment for small hepatocellular carcinoma: results and prognostic factors on long-term follow up. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25(3):597-604.
- (60) Shibata T, Isoda H, Hirokawa Y, Arizono S, Shimada K, Togashi K. Small hepatocellular carcinoma: is radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization more effective than radiofrequency ablation alone for treatment? *Radiology* 2009; 252(3):905-913.

- (61) Livraghi T, Meloni F, Di SM et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2008; 47(1):82-89.
- (62) Khan MR, Poon RT, Ng KK et al. Comparison of percutaneous and surgical approaches for radiofrequency ablation of small and medium hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 2007; 142(12):1136-1143.
- (63) Molinari M, Helton S. Hepatic resection versus radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic individuals not candidates for liver transplantation: a Markov model decision analysis. *Am J Surg* 2009; 198(3):396-406.
- (64) Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37(2):429-442.
- (65) Llovet JM, Real MI, Montana X et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359(9319):1734-1739.
- (66) Cheng AL, Kang YK, Chen Z et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10(1):25-34.
- (67) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359(4):378-390.
- (68) Jepsen P, Vilstrup H, Sorensen HT. Alcoholic cirrhosis in Denmark - population-based incidence, prevalence, and hospitalization rates between 1988 and 2005: a descriptive cohort study. *BMC Gastroenterol* 2008; 8:3.
- (69) Jepsen P, Vilstrup H, Andersen PK, Lash TL, Sorensen HT. Comorbidity and survival of Danish cirrhosis patients: a nationwide population-based cohort study. *Hepatology* 2008; 48(1):214-220.
- (70) Jepsen P, Vilstrup H, Andersen PK, Sorensen HT. Socioeconomic status and survival of cirrhosis patients: a Danish nationwide cohort study. *BMC Gastroenterol* 2009; 9:35.
- (71) Marrero JA, Feng Z, Wang Y et al. Alpha-fetoprotein, des-gamma carboxyprothrombin, and lectin-bound alpha-fetoprotein in early hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009; 137(1):110-118.
- (72) Colli A, Fraquelli M, Casazza G et al. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(3):513-523.
- (73) Schacherer D, Girlich C, Zorger N et al. Sono-hepatic-arteriography (Sono-HA) in the assessment of hepatocellular carcinoma in patients undergoing transcatheter arterial chemoembolization (TACE). *Ultraschall Med* 2010; 31(3):270-275.
- (74) Trinchet JC, et al. Screening for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A multicenter randomized trial comparing two periodicities of ultrasound (US) screening, 3 months vs 6 months (ABSTRACT). *Journal of Hepatology* 2007; 46(s1):S56.
- (75) Trevisani F, De NS, Rapaccini G et al. Semiannual and annual surveillance of cirrhotic patients for hepatocellular carcinoma: effects on cancer stage and patient survival (Italian experience). *Am J Gastroenterol* 2002; 97(3):734-744.
- (76) Santagostino E, Colombo M, Rivi M et al. A 6-month versus a 12-month surveillance for hepatocellular carcinoma in 559 hemophiliacs infected with the hepatitis C virus. *Blood* 2003; 102(1):78-82.
- (77) Santi V, Trevisani F, Gramenzi A et al. Semiannual surveillance is superior to annual surveillance for the detection of early hepatocellular carcinoma and patient survival. *J Hepatol* 2010.
- (78) Stravitz RT, Heuman DM, Chand N et al. Surveillance for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis improves outcome. *Am J Med* 2008; 121(2):119-126.
- (79) Sangiovanni A, Del NE, Fasani P et al. Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance. *Gastroenterology* 2004; 126(4):1005-1014.
- (80) Couto OF, Dvorchik I, Carr BI. Causes of death in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 2007; 52(11):3285-3289.
- (81) Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology* 2006; 43(6):1303-1310.
- (82) Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sorensen HT, Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology* 2010; 51(5):1675-1682.
- (83) Patel D, Terrault NA, Yao FY, Bass NM, Ladabaum U. Cost-effectiveness of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3(1):75-84.