

Hepatocellulært carcinom ved levercirrose: screening, udredning og behandling

Forfattere og korrespondance

Jan Eriksen, Lise Lotte Gluud, Peter Jepsen, Mette Kjær, Aleksander Krag, Lars Peter Larsen; Peter Ott, Henriette Ytting

Korrespondance (tovholder) 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
Revideret guideline:	17.08.2015
Guideline skal revideres senest:	17.08.2019

Afgrænsning af emnet

Den guideline handler om hepatocellulært carcinom (HCC) ved levercirrose. Guidelinen beskriver screening, udredning efter abnormt screeningsfund og behandling af HCC. For screening og behandling af patienter med viral hepatitis henvises til separat guideline (<http://www.dsgh.dk/home/guidelines>). For beskrivelse af pakkeforløb henvises til Sundhedsstyrelsens retningslinje for patienter med primær leverkræft (www.sundhedsstyrelsen.dk).

Quick-guide

HCC overvågning ved screening af patienter med cirrose

Der er ikke tilstrækkelig dokumentation for indføring af et overvågningsprogram af patienter med cirrose for HCC.

Udredning

Cirrosepatienter henvises til pakkeforløb på mistanke om HCC hvis de har en solid proces i leveren (som ikke er fokal nodulær hyperplasi eller hæmangiom) på UL, CT eller MR eller α -fæto protein over 200 kIU/L eller over 100 og stigende.

Behandling

Patienter med HCC og behandlingsmulighed henvises til behandling på specialafdeling.

Styrken af evidens og anbefalinger

Anbefaling	Evidensniveau
Indføring af et struktureret overvågningsprogram for HCC af patienter med cirrose	2b

anbefales ikke.	
Cirrosepatiser med en solid proces i leveren (som ikke er fokal nodulær hyperplasi eller hæmangiom) på UL, CT eller MR skal henvises til pakkeforløb for HCC på special afdeling.	2b
Cirrosepatiser med α -feto protein over 200 kIU/L eller over 100 og stigende skal henvises til pakkeforløb og eventuel behandling for HCC på speciale afdeling.	2c
Resektion bør overvejes hvis det er teknisk muligt og patienten har Child A cirrose og HCC under 2 cm.	2b
Levertransplantation bør overvejes for patienter, der opfylder Milanokriterier.	2b
Lokalbehandling (ablato) med radiofrekvensablato bør overvejes for HCC målende mindre end 3 cm.	2b
Lokalbehandling med radiofrekvensablation anbefales fremfor alkohol injektion	1b
Transarteriel kemoembolisering bør overvejes for HCC som er multinodulær eller måler mindre end 5 cm.	1b
Sorafenib overvejes ved avanceret cancer.	1b
Billeddiagnostiske undersøgelser inklusive UL anvendt alene eller med blodprøver (α -fotoprotein) har ikke en tilfredsstillende sensitivitet eller specificitet til at kunne anbefales som screeningsmetode.	2a

Indledning

Baggrund

Flere faktorer bør indgå i en vurdering af effekten af screenings eller overvågningsprogrammer. Både effekten af screeningen for den enkelte patient og det samlede ressourceforbrug bør indgå i den samlede vurdering. Overvågningsprogrammer bør primært indføres hvis sygdommen, der screenes for, er tilstrækkeligt hyppigt forekommende, hvis der er en acceptabel risiko for falsk positive og falsk negative screenings resultater og hvis resultatet af screeningen er forbedring af behandlingsmuligheder og prognose.

Definitioner

Overvågning: Et program med det formål at identificere HCC hos cirrosepatienter på et tidligt stadium gennem regelmæssig screening.
Screening: Den metode, der anvendes til regelmæssig undersøgelse af risikopopulationen. Hertil anvendes en eller flere screeningstest(s).
Konfirmatorisk testning: Undersøgelingsprogram, der anvendes til at af- eller bekræfte mistanke om HCC opstået ved screening.
Child-Pugh klassifikation: Child C har svær dekompeniseret cirrose, Child B moderat og Child A kompenseret.

Forkortelser

HCC: Hepatocellulært carcinom

UL: Ultralyd

CT: Computertomografi

MR: Magnetisk resonans.

Evidensniveau for kliniske rekommandationer

I vurderingen af evidensniveau, har vi anvendt Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence (<http://www.cebm.net/ocebmllevels-of-evidence/>).

Litteratur søgningsmetode

Manuelle søgninger: Arbejdsgruppen har baseret deres litteraturgennemgang på eksisterende internationalt publicerede guidelines og andre artikler omhandlende HCC overvågning og behandling samt screeningsmetoder kombineret med elektroniske søgninger (kan fremsendes ved forespørgsel).

Emneopdelt gennemgang

Screening for HCC

Årligt registreres ca. 250 nye tilfælde af HCC i Danmark svarende til en incidens på 5 per 100.000 person år (Peter Jepsen, Personlig meddelelse).^{1,2} Selv med en risiko for underdiagnosticering betyder det, at incidensen er meget lavere i Danmark end den er globalt set. Cirrose øger risikoen for at udvikle HCC og mere end halvdelen af danske HCC patienter har cirrose. Der er i dag flere potentielt kurative eller livsforlængende behandlinger, som kan gives hvis sygdommen diagnosticeres tidligt.³ HCC håndteres i Danmark i pakkeforløb, hvor diagnostik og behandling iværksættes indenfor kort tid (www.sst.dk). Der er

nogen evidens for at regelmæssig screening reducerer HCC relateret mortalitet blandt patienter med kronisk hepatitis B og C. På denne baggrund anbefales overvågningsprogrammer af patienter med viral hepatitis som anført i den fælles guideline udviklet af DSGH og DIM (www.mitsdgh.net). Flere steder i udlandet med en høj incidens af viral hepatitis er indført lignende overvågningsprogrammer med regelmæssig UL screening hos patienter med cirrose. Værdien af screening af cirrose patienter er ikke 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.

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) Struktureret opfølgning af abnorme fund skal være beskrevet
- E) Screening skal forbedre prognosen
- F) Økonomien skal være kendt, så beslutningen kan indgå i en sundhedspolitisk prioritering.

Arbejdsgruppens vurdering af de enkelte punkter er beskrevet i de følgende afsnit.

Er relevante behandlingsmuligheder tilgængelige?

Arbejdsgruppen finder, at dette er tilfældet. Ubehandlet har HCC en femårs overlevelse på 3% i internationale og danske opgørelser (www.cancer.dk).^{3 4} Indenfor de seneste 5-10 år er i Danmark indført en række behandlinger, som potentielt kan forbedre prognosen.^{3 5} Behandlingernes effekt er størst, hvis tumor diagnosticeres på et tidligt tidspunkt og gerne før 3 cm.⁶

Resektion: Hos patienter med solitær eller begrænset HCC under 2 cm kan kirurgisk resektion foretages, hvis patienten har Child A cirrose, let påvirket leverfunktion og det er teknisk muligt.^{3 6 7} Det er i nogle tilfælde muligt at resecere HCC, der måler mere end 2 cm, men det afhænger af en række forhold. Cases, der har opnået helbredelse er beskrevet og kohortestudier tyder på at 5 års overlevelse på op til 75% er mulig. Efter resektion er leveren fortsat cirrotisk med risiko for fornyet HCC.

Lever transplantation: Levertransplantation kan overvejes hvis patienter opfylder "Milano-kriterierne", som indebærer at patienten kun har én tumor med diameter på højst 5 cm eller 2-3 tumorer med største diameter

3 cm.^{3 6 8-10} I venteliste perioden tilbydes lokal behandling. Kohortestudier tyder på at muligheden for helbredelse er mere end 50% og at 5-års overlevelsen er op til 75%.

Lokalbehandling (lokal ablatio): Lokal ablatio foretages med radiofrekvensablation eller alkohol injektion. Der findes ingen randomiserede forsøg som sammenligner effekten af de to behandlinger med konservativ behandling. Derimod findes fem randomiserede forsøg, der sammenligner de to behandlinger.¹¹⁻¹³

Forsøgene inkluderede 701 patienter, hvoraf 658 havde tumorer under 3 cm og 43 havde tumorer målende 3-4 cm i diameter. Meta-analyser viste at radiofrekvensablation gav en færre lokale recidiver og bedre 3-års overlevelse end alkohol injektion, men de inkluderede forsøg havde ikke optimal bias kontrol. Der er nogen evidens for, at effekten af radiofrekvensablation og resektion er sammenlignelig ved tumorer under 3 cm og at radiofrekvensablation er mindre bivirkningsbehæftet. Lokal resektion kan dog være at fortrække hos yngre, fordi risikoen for lokal recidiv er mindre.¹⁴ Andre studier tyder på at kombinationen af radiofrekvensablation og alkohol injektion kan forbedre overlevelsen sammenlignet med radiofrekvensablation alene.¹⁵ Den samlede evidens indenfor området er dog uklar og området er under fortsat udvikling.

Transarteriel kemoembolisering: Patienter er mulige kandidater til transarteriel kemoembolisering hvis de har i) Child A cirrose, ii) en HCC, som måler under 5 cm eller er multinodulær tumor, iii) ingen portvenetrombose, iv) ingen ekstrahepatisk spredning. En meta-analyse af syv mindre randomiserede forsøg med mulig bias tyder på at behandlingen øger overlevelsen sammenlignet med symptomatisk behandling.¹⁶ Det største forsøg med den bedste bias kontrol fandt at behandlingen øger den mediane overlevelse fra 14 til 28 måneder.¹⁷

Medicinsk behandling: Patienter med avanceret HCC kan være kandidater til behandling med angiogenesehæmmeren sorafenib. To randomiserede forsøg viste at sorafenib øger den mediane overlevelse fra 4,2 til 6,5 måneder¹⁸ og fra 7,9 til 10,7 måneder.¹⁹

Er risikopopulationen identificerbar?

Arbejdsgruppen finder, at risikogruppen er identificerbar. Studier af selekterede patienter med cirrose har peget på omtrentlig risiko for HCC som følger: i) Alkoholisk cirrose 1.7 % per år, ii) Cirrose efter hepatitis B 2.2 % per år, iii) Cirrose efter hepatitis C 3.7 % per år, iv) Cirrose efter autoimmun hepatitis 1.1% per år, v) Cirrose ved hæmokromatose 5% per år. Undersøgelse af landsdækkende registerbaserede kohorter, som er mere relevant for informative for beslutningen om at iværksætte screening viser betydeligt lavere risiko. I en landsdækkende registerbaseret undersøgelse som inkluderede 5734 patienter med cirrose var den kumulerede 5 års risiko for HCC således kun 1%, altså omkring 0,2% pr år. I en tilsvarende undersøgelse af

en klinisk kohorte på 466 patienter med alkoholisk cirrose var risikoen 0,5% per år.²⁰ I perioden 2007-2013 er antallet af registrerede tilfælde med HCC fordoblet. Halvdelen opstår blandt personer med cirrose. Det er således ikke sandsynligt at den samlede risiko for HCC blandt patienter med alkoholisk cirrose når de 1,5-2% per år, som anses for grænsen for at iværksætte overvågning.

Er velegnede screeningsmetoder til rådighed?

Billeddiagnostiske undersøgelser: Arbejdsgruppen finder, at der mangler evidens for UL, som er den anbefalede metode til screening af HCC. Kombinationen af UL og α -fæto protein synes ikke at bidrage yderligere end hvis der screenes med UL alene.^{8 21-27} 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: i) Høj sensitivitet, særlig overfor små HCC (< 3 cm), hvor behandlingseffekten er størst, ii) Høj specificitet, så konfirmatoriske tests undgås, iii) Tilgængelig, bivirkningsfri og prisbillig. UL anbefales internationalt som screeningsmetode.^{6 9 28} Kontrast-UL kan ikke anvendes til screening, fordi hele leveren ikke kan gennemses i den arterielle fase.^{25 29-31} Derimod er kontrast-UL, CT og MR velegnede som konfirmatoriske tests. En metaanalyse konkluderede at UL til screening af patienter med cirrose har sensitivitet på 78% (95% konfidens interval 60-89%) og specificitet på 89% (konfidens interval 80-94%).³² Flere forhold spiller ind. 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 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 til 66 %, ³⁴⁻³⁶ altså væsentlige lavere end hos patienter med kronisk hepatitis B uden cirrose. Specificiteten var derimod nogenlunde den samme, 92 til 98 %. Kombinationen af UL og α -fæto protein synes ikke at bidrage yderligere end hvis der screenes med UL alene.²¹⁻²³ Tumorstørrelsen influerer på sensitiviteten for UL, således at sensitiviteten er mindst ved små tumorer. 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 %.³⁶ Dette er bekymrende, fordi behandlingsmulighederne er bedst ved HCC < 3-5 cm. De ovennævnte studier er blevet kritiseret for følgende: i) de er op til 20 år gamle og teknikken er bedre i dag, ii) i nogle tilfælde udførtes UL ikke af en læge, men en tekniker, iii) Anvendelse af explanterede lever 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 tilbudt screening, iv) 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 tumurvæksthastighed taler for at 6 måneders intervaller er mest effektiv.³⁷ Det eneste randomiserede forsøg er publiceret i abstract form og fandt ingen forskel mellem 3 og 6 måneder.³⁸ Retrospektive undersøgelser tyder på en marginalt bedre effekt af screening med 6 måneders sammenlignet med 12 måneders intervaller eller 12 måneders intervaller.^{39 40}

Er struktureret follow-up på abnorme fund beskrevet?

Arbejdsgruppen finder, at dette er tilfældet. Abnorme fund ved screening følges op efter internationale retningslinjer.^{6 9} Anbefalingerne er baseret på kohorte undersøgelser. Patienter, der opfylder kriterierne som mulige kandidater til behandling bør henvises til sygehuse med etablerede kræftpakkeforløb for primær leverkræft. Se Figur 1 for supplerende information.

Kan screening forbedre prognosen?

Arbejdsgruppen mener, at dette er usikkert, fordi baggrunds dødeligheden i den danske patient population er høj. Et overvågningsprogram er mest effektivt i en population med lav ikke-HCC-relateret dødelighed. Der er gennemført tre randomiserede forsøg, der inkluderede patienter med kronisk hepatitis B.^{8 24 41} Forsøgene var ikke begrænset til patienter med cirrose. Et af forsøgene inkluderede behandlingstilbud i screening og kontrolgruppen. Forsøget inkluderede 18.816 patienter og fandt at 5-års dødeligheden af HCC reduceredes fra 54/9443 i kontrolgruppen til 32/9373 i overvågningsgruppen ($p < 0.05$). Studiet rapporterede ikke den totale mortalitet 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 hepatitis B og cirrose, 2) der er uklarhed om behandlingen i screening og kontrolgruppen var sammenlignelig og 3) patienter med cirrose har en langt højere total mortalitet og non-HCC relateret mortalitet end de patienter som indgik i forsøget.

Der foreligger observationelle studier som har vurderet effekten af screening i populationer, som hovedsageligt inkluderer patienter med cirrose på baggrund af viral hepatitis C.⁴²⁻⁴⁴ Studier som inkluderer patienter med HCC på baggrund af hepatitis C og Child A/B cirrose, fandt 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.⁴⁵ Samtidig forhindrer Child C cirrose i mange tilfælde potentielt kurative behandlinger, som f.eks. operation. Dette er baggrunden for, at man internationalt anbefaler screening af Child A og B, men ikke Child C patienter.^{6 46} Det skal understreges, at der ikke foreligger randomiserede eller kontrollerede studier der belyser værdien af overvågning hos patienter med kompenseret hepatitis C cirrose. Indførelse af screening baseres alene på de nævnte retrospektive undersøgelser samt generalisering fra studier vedrørende hepatitis B. Hvis der er en overlevelsesgevinst ved screening ved hepatitis C cirrose, kunne det hænge sammen med, at HCC er en vigtig dødsårsag.^{47 48} I studier som inkluderer kompenserede patienter med hepatitis C cirrose, er HCC således hyppigste første komplikation hos 27% og forklarer 44% af alle dødsfald. Over 9 år udviklede 32% HCC, mens forholdsvis få progredierede fra Child A til B eller C. Den danske population af patienter med hovedsagelig alkoholbetinget cirrose har en betydelig højere ikke-HCC-relateret dødelighed end syd-europæiske og amerikanske serier, hvor hepatitis C er den hyppigste ætiologi. I danske registerbaserede studier^{1 20 49} har patienter med cirrose en etårs overlevelse på 66% og en femårs overlevelse på 38%. 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 α -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 levertransplantation. Den estimerede overlevelsesgevinst var lavere, hvis cirrosen skyldtes alkohol (0,23 år), end hepatitis C (0,38 år) eller hepatitis B (1,08 år). I de andre undersøgelser, der inkluderer en vis procentdel med alkoholbetinget cirrose, skønnedes overlevelsesgevinsten fra 0,29 til 0,76 leveår.⁵⁰ Et nyligt publiceret systematisk review konkluderer at "*there is very-low-strength evidence about the effect of HCC screening on mortality. Screening tests can identify early-stage HCC, but whether systematic screening leads to a survival advantage over clinical diagnosis is uncertain*".⁵¹

Er økonomien 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. Hovedparten tager alene udgangspunkt i hepatitis C cirrose eller omhandler screening på transplantationsventeliste og er ikke relevante i denne sammenhæng. En alvorlig svaghed ved alle er, at behandlingsmuligheden sorafenib (eller tilsvarende) ikke er inkluderet. I den eneste, der er baseret på egne data fra et overvågningsprogram, var udgiften 113.000 \$/leveår. I den mest gennemarbejdede MTV 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.^{22 23} Prissætningen og dermed skønnene kan variere meget fra danske forhold.

Konkurrerende interesser

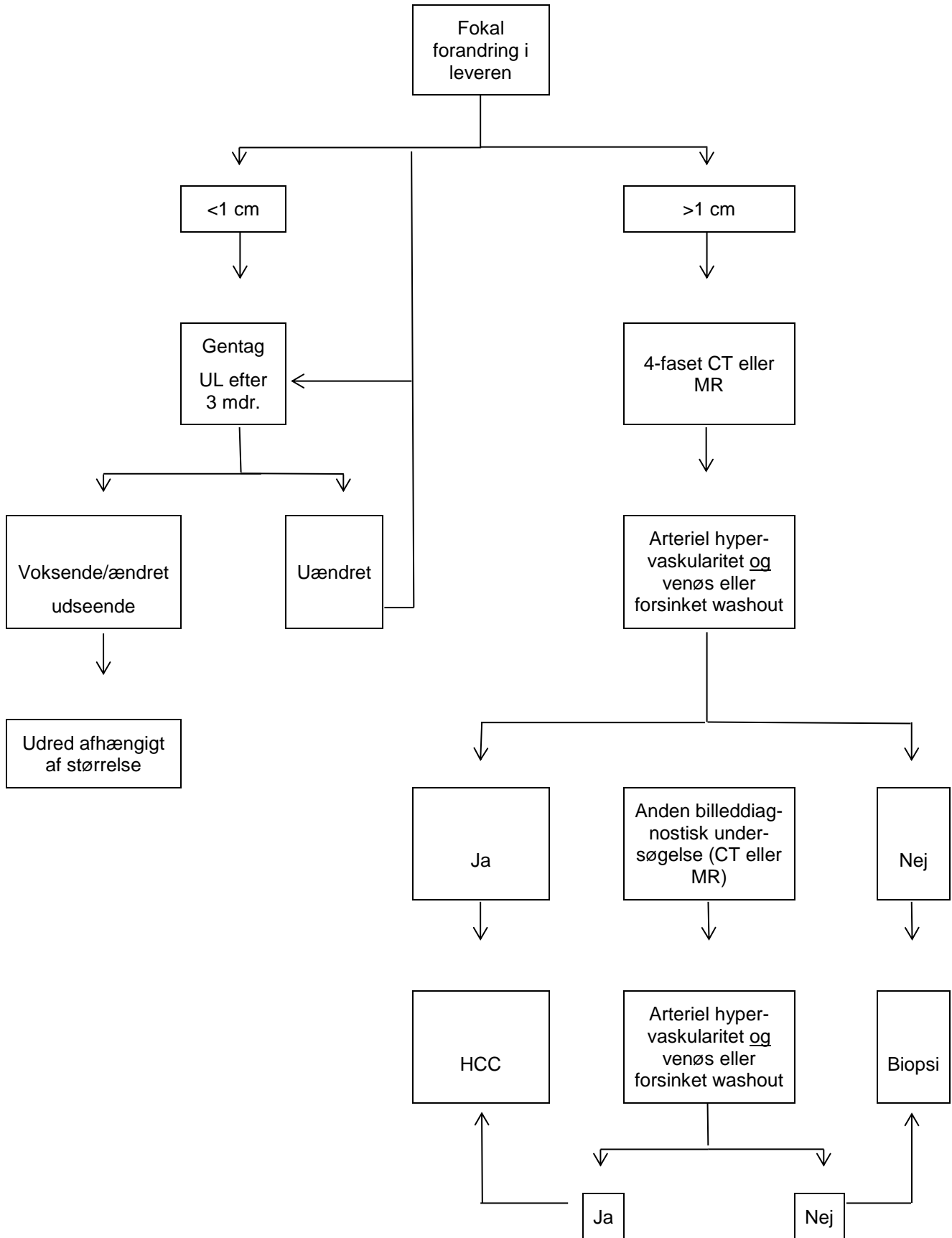
Ingen af medlemmerne i arbejdsgruppen har konkurrerende interesser, der direkte eller indirekte vedrører indeværende guideline.

Lise Lotte Gluud: Deltaget som investigator i lægemiddelforsøg omhandlende hepatsk encefalopati (Norgine), colitis ulcerosa (Abbvie), og Clostridium Difficile (MSD). Deltaget i undervisning om hepatisk encefalopati på møder arrangeret med sponsorering fra Norgine.

Figurer

Figur 1.

Protokol for konfirmatoriske undersøgelser (14; 16)



Referencer

1. Jepsen P, Vilstrup H, Tarone RE, et al. Incidence rates of hepatocellular carcinoma in the U.S. and Denmark: recent trends. *Int J Cancer* 2007;**121**(7):1624-26.
2. 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):921-25.
3. El-Serag HB, Marrero JA, Rudolph L, et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008;**134**(6):1752-63.
4. Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, et al. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010;**51**(4):1274-83.
5. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999;**340**(10):745-50.
6. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;**42**(5):1208-36.
7. Llovet JM, Bruix J, Gores GJ. Surgical resection versus transplantation for early hepatocellular carcinoma: clues for the best strategy. *Hepatology* 2000;**31**(4):1019-21.
8. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;**130**(7):417-22.
9. 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):421-30.
10. Ryder SD. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults. *Gut* 2003;**52 Suppl 3**:iii1-iii8.
11. Orlando A, Leandro G, Olivo M, et al. 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):514-24.
12. 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.
13. Lau WY, Lai EC, Lau SH. The current role of neoadjuvant/adjuvant/chemoprevention therapy in partial hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009;**8**(2):124-33.
14. 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.
15. Shibata T, Isoda H, Hirokawa Y, et al. Small hepatocellular carcinoma: is radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization more effective than radiofrequency ablation alone for treatment? *Radiology* 2009;**252**(3):905-13.
16. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;**37**(2):429-42.
17. 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):1734-39.
18. 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.
19. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;**359**(4):378-90.
20. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, et al. Risk for hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic cirrhosis: a Danish nationwide cohort study. *Ann Intern Med* 2012;**156**(12):841-7, W295.
21. Zhang B, Yang B. Combined alpha fetoprotein testing and ultrasonography as a screening test for primary liver cancer. *J Med Screen* 1999;**6**(2):108-10.
22. 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.
23. Thompson CJ, Rogers G, Hewson P, et al. Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: a cost-utility analysis. *Br J Cancer* 2008;**98**(7):1166-75.
24. 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):204-09.
25. 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.
26. Andersson KL, Salomon JA, Goldie SJ, et al. Cost effectiveness of alternative surveillance strategies for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;**6**(12):1418-24.
27. 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):110-18.
28. 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):1111-18.
29. 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):257-66.
30. Schacherer D, Girlich C, Jung ME, et al. Transabdominal ultrasound with echoenhancement by contrast media in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Dig Dis* 2009;**27**(2):109-13.
31. 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.

32. Chou R, Cuevas C, Fu R, et al. Imaging Techniques for the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;**162**(10):697-711.
33. 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):327-36.
34. Shapiro RS, Katz R, Mendelson DS, et al. Detection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: sensitivity of CT and ultrasonography. *J Ultrasound Med* 1996;**15**(7):497-502.
35. Dodd GD, III, Miller WJ, Baron RL, et al. Detection of malignant tumors in end-stage cirrhotic livers: efficacy of sonography as a screening technique. *AJR Am J Roentgenol* 1992;**159**(4):727-33.
36. Bennett GL, Krinsky GA, Abitbol RJ, et al. 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.
37. Cabibbo G, Craxi A. Hepatocellular cancer: optimal strategies for screening and surveillance. *Dig Dis* 2009;**27**(2):142-47.
38. 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-S56.
39. 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.
40. 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):734-44.
41. 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):432-38.
42. Bosetti C, Levi F, Boffetta P, et al. Trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Europe, 1980-2004. *Hepatology* 2008;**48**(1):137-45.
43. Stroffolini T, Almasio PL, Sagnelli E, et al. Evolving clinical landscape of chronic hepatitis B: A multicenter Italian study. *J Med Virol* 2009;**81**(12):1999-2006.
44. Stroffolini T, Sagnelli E, Almasio P, et al. Characteristics of liver cirrhosis in Italy: results from a multicenter national study. *Dig Liver Dis* 2004;**36**(1):56-60.
45. Couto OF, Dvorchik I, Carr BI. Causes of death in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 2007;**52**(11):3285-89.
46. Bruix J, Sherman M. Management of Hepatocellular carcinoma: An Update ; AASLD Management guideline, 2010.
47. Sangiovanni A, Del NE, Fasani P, et al. Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance. *Gastroenterology* 2004;**126**(4):1005-14.
48. 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):1303-10.
49. Jepsen P, Vilstrup H, Andersen PK, et al. Socioeconomic status and survival of cirrhosis patients: a Danish nationwide cohort study. *BMC Gastroenterol* 2009;**9**:35.
50. 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):422-34.
51. Kansagara D, Papak J, Pasha AS, et al. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic liver disease: a systematic review. *Ann Intern Med* 2014;**161**(4):261-9.