

## HCC

1. **ZOEKTERMEN**  
Lever, leverkanker, HCC, hepatocellulair carcinoom
2. **DOEL**  
Stadiërings- en behandelingsbeleid HCC
3. **TOEPASSINGSGBIED**  
Hepatocellulair carcinoom
4. **WERKWIJZE**

### 4.1. Inleiding

Een hepatocellulair carcinoom is een kwaadaardige epitheliale tumor uitgaande van de lever. Er is een belangrijke associatie met gevorderd leverlijden. Dit impliceert:

- de overleving hangt niet alleen af van het pathologische stadium van de tumor maar ook van de ernst van het onderliggend leverlijden (80% van de patiënten heeft levercirrose)
- toename van incidentie te verwachten door
- hepatitis C epidemie
- verbeterde therapie van gedecompenseerde levercirrose
- men verwacht een toename van patiënten met levercirrose door niet-alcoholische steatohepatitis (NASH)
- risico op HCC bij een patiënt met cirrose bedraagt 1-3% per jaar (naargelang het aantal risicofactoren)

Incidentie (esmo 2018)

Toename te verwachten tot 2030, in Japan afname

3-80/100.000 volgens regio (lage incidentie in Westerse landen)

meer mannen dan vrouwen

### 4.2. Kliniek

- verdubbelingstijd tussen 1 en 19 maanden (gemiddeld 6 maanden)
- meestal pas klachten als de ziekte uitgebreid is
- portale hypertensie door trombose van de vena portae of door intratumorale vasculaire shunts met als gevolg ascites of bloeding uit slokdarmvarices
- hemoperitoneum door doorbraak door het leverkapsel

Bij elke achteruitgang van de leverfunctie bij een patiënt met cirrose moet aan de mogelijkheid van een HCC gedacht worden

### 4.3. Staging & klassificatie

#### TNM

##### 4.3.1. Primary Tumor (pT)

- pTX: Primary tumor cannot be assessed
- pT0: No evidence of primary tumor
- pT1: Solitary tumor  $\leq 2$  cm, or  $> 2$  cm without vascular invasion
- pT1a: Solitary tumor  $\leq 2$  cm
- pT1b: Solitary tumor  $> 2$  cm without vascular invasion
- pT2: Solitary tumor  $> 2$  cm with vascular invasion, or multiple tumors, none  $> 5$  cm
- pT3: Multiple tumors, at least one of which is  $> 5$  cm
- pT4: Single tumor or multiple tumors of any size involving a major branch of the portal vein or hepatic vein, or tumor(s) with direct invasion of adjacent organs other than the gallbladder or with perforation of visceral peritoneum

#### 4.3.2. Regional Lymph Nodes (pN)

- \_\_\_ pNX: Regional lymph nodes cannot be assessed  
\_\_\_ pN0: No regional lymph node metastasis  
\_\_\_ pN1: Regional lymph node metastasis

#### 4.3.3. Distant Metastasis (pM) (required only if confirmed pathologically in this case)

- \_\_\_ pM1: Distant metastasis  
+ Specify site(s), if known: \_\_\_\_\_

Note: cTNM is the clinical classification, pTNM is the pathologic classification.

\* The fibrosis score as defined by Ishak is recommended because of its prognostic value in overall survival. This scoring system uses a 0-6 scale.

Used with the permission of the American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois.  
8<sup>th</sup> edition

De TNM-classificatie is adequaat voor patiënten die resectie kunnen ondergaan maar houdt onvoldoende rekening met het onderliggende leverlijden van de patiënt dat mee de prognose bepaalt.

De nieuwe TNM classificatie includeert microvasculaire invasie wat enkel via pathologisch onderzoek weerhouden worden en is daardoor van minder nut in de klinische praktijk alvorens een beslissing rond behandeling gemaakt wordt (esmo 1018)

Vandaar worden andere classificaties gebruikt bij de initiële workup van de patiënt die zich presenteert met een HCC. Europees wordt hiervoor de Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging classification gebruikt, de Amerikanen gebruiken als klinische score meer de CLIP (the Cancer of the Liver Italian Program) score.

In ieder geval dient rekening gehouden te worden met

- de uitgebreidheid van de tumor (aantal en grootte van de tumoren; vasculaire invasie; extrahepatische uitbreiding)
- de algemene conditie van de patiënt
- de status van het omgevende niet-tumorale leverweefsel

The Barcelona staging classification — The Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging classification comprises four stages that are based upon the extent of the primary lesion, performance status, the presence of constitutional symptoms, vascular invasion and extrahepatic spread, and Okuda stage. Early stage (A) patients are asymptomatic and have tumors that are suitable for radical therapies; intermediate stage (B) patients are asymptomatic and have multinodular HCC; advanced stage (C) patients have symptomatic tumors, vascular invasion and/or extrahepatic spread. Patients with stage D disease have either Okuda stage III tumors or ECOG performance status 3 or 4). Stage B and C patients are not good candidates for resection, but may be candidates for palliative treatments or new agents in the setting of phase II investigations or randomized controlled trials. Patients with stage D tumors have an extremely poor prognosis, and treatment should be geared toward symptom control.

#### 4.4. Anatomopathologie

Gebaseerd op college of American pathologists (CAP) cancer protocol hepatocellular carcinoma (juni 2017)  
<https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates>

WHO Classification of Carcinomas of the Liver  
Hepatocellular carcinoma  
Fibrolamellar carcinoma  
Undifferentiated carcinoma

#### MINIMUM DATA SET RAPPORT:

- Procedure
- Tumorlokalisatie
- tumorfocaliteit (solitair of multipel)
- tumor diameter
- Histologisch type
- histologische graad
- Tumor uitgebreidheid
- snedevlakken
- therapie effect
- Lymphovasculaire invasie
- Perineurale invasie
- Regionale lymfeklieren
- bevindingen niet-tumoraal leverparenchym
- TNM stadium volgens 8° editie 2017

#### 4.5.Preventie

- voorkomen van de oorzaken van chronisch leverlijden
- vaccinatie voor hepatitis B
- alcoholgebruik vermijden
- vroegtijdig starten van aderlatingen bij hemochromatose
- overdracht van HCV vermijden
- vroegtijdige behandeling van chronische hepatitis B en hepatitis C
- aanpassen levensstijl bij obesitas

#### 4.6. Screening

Zesmaandelijks echografie, bij voorkeur door dezelfde, ervaren arts, samen met alfa-foetoproteïne (hierover meer discussie)

AFP geeft levert 6% meer efficiëntie op maar ten koste van meer vals positieve resultaten en een slechtere kost-effectiviteitsbalans (esmo 2018)

bij

- patiënten die in aanmerking komen voor een curatieve behandeling (dus geen alcoholabusus, levensprognose van 5 jaar en geen contra-indicatie voor heekunde)
- cirrose ongeacht de etiologie of gevorderde fibrose bij patiënten met HCV-infectie (F3 stadium)
- draggers van Hb surface Ag:
  - bij een familiaal risico op HCC; bij aziatische mannen vanaf 40 jaar, bij aziatische vrouwen vanaf 50 jaar, bij Afrikaanse origine (NCCN 3.2018)
  - bij > 10.000 copies/ml DNA

#### 4.7. Diagnose en staging

Strategie voor het stellen van de diagnose van HCC

-Nodule kleiner dan 1 cm op echo tijdens screening: echo herhalen per 3 maanden. Zo nodule groter dan 1 cm in followup: NMR lever.

-Nodule groter dan 1 cm of AFP > 100: NMR lever met diffusie, classificatie via LiRADS, alternatief CT. (esmo 2018)

Zo negatief: screening per 6 maanden

Zo positief voor HCC: staging

Zo twijfel: extra beeldvorming of biopsie na overleg op MOC

-Patiënten die met NMR of CT gescreeend worden: veel pseudoletsels. Deze dienen met een alternatieve beeldvormende techniek onderzocht te worden.

De impact van bijkomende nodules gevonden op CT of NMR op het therapeutisch algoritme blijft onduidelijk en beslissen tot een palliatieve houding hierdoor moet vermeden worden (esmo 2018)

- PET scan en angiografie niet aanbevolen voor diagnose van HCC

Wanneer biopsie ?

Zo patient kandidaat voor resectie met een acceptabele morbiditeit en mortaliteit kan er geopteerd worden voor ofwel biopsie ofwel resectie

Indien er geen resultaat is bij na biopsie kan een herbiopsie, een alternatieve beeldvormende techniek of resectie overwogen worden (esmo 2018).

In de praktijk opteren we zo mogelijk voor peroperatieve biopsie met ablatie.

Investigaties bij patiënt met vermoeden van HCC op echo abdomen

-anamnese en KO met aandacht voor stigmata van chronisch leverlijden

-echo: open vena portae ?

-labo: oa PT, kreat, leverset, albumine, AFP; virale serologie, auto-immune parameters, ijzerparameters

-NMR lever + diffusie of CT abdomen

-Op indicatie: botscan

-CT thorax

-Cardiopulmonaire investigatie

-Zo ethyl en roken: ORL en stomatologisch nazicht

#### 4.8. Behandeling (AASLD recommendation)

##### 4.8.1. HCC in niet-cirrotische lever

-resectie zo mogelijk

##### 4.8.2. HCC in cirrotische lever:

-Levertransplantatie bij patiënten met HCC én cirrose zo 1 letsel kleiner dan 5 cm of maximum 3 tumoren kleiner dan 3 cm (Milaan criteria).

Uitbreiding naar UCSF criteria kan overwogen worden (één letsel tot 6,5 cm, drie met als grootste 4,5 cm en totaal < 8 cm) met hierbij gebruik van marginale donoren of levende donoren (esmo 2018). Te bespreken met transplantcentrum.

-Resectie zo uitstekende leverfunctie en zo geen portale hypertensie (portoveneuze wigdruk kleiner dan 10 mmHg)

Bij geselecteerde patiënten met portale hypertensie of Child B kan resectie overwogen worden.

Bij voorkeur laparoscopische resectie

Er is geen duidelijk bewezen voordeel van een (uitgebreidere) anatomische resectie boven een niet-anatomische wedge resectie

Herval 50-70% op 5 jaar

(Esmo 2018)

-Radio frequentie ablatie of Micro Wave Ablatie zo maximum 3 tumoren kleiner dan 3 cm (bewezen in RCT en meta-analyse als niet inferieur tov chirurgie, esmo 2018)

- stereotactische radiotherapie: in een vergelijkende studie was RFA beter bij letsels < 3 cm maar kan gebruikt worden waar RFA/MWA minder opportuun is (dichtbij grote bloedvaten, exofytische letsels, centraal gelegen letsels) meer dan 90% tumorcontrole na 12 maand bij letsels < 5 cm (SBRT) of < 12 cm (HDR brachytherapie) (esmo 2018)

- transarteriële therapieën

-contra-indicaties absoluut:

gedecompenseerde cirrose

uitgebreide tumorload

nierinsufficiëntie

technisch niet mogelijk

-contra-indicaties relatief

geoccludeerde galweg of incompetente papil

child pugh B

hoog risico slokdarmvarices

verminderde performance status

vena porta trombose (eender welke is CI voor TACE, hoofdstam is relatieve CI voor SIRT)

-Chemo-embolisatie:

procedure waarbij chemotherapie ingespoten wordt via de arteria hepatica samen met lipiodol, gevolgd door embolisatie.

Gezien mogelijkheid van koorts, pijn en detoairatie van de leverfunctie best bij patiënten met Child A cirrose die geen extra-hepatische ziekte hebben (ORR 35%, 2-jrs overleving 41%).

Kan gebruikt worden als downstaging tot patiënt voldoet aan de Milaan criteria of als bridging therapie bij patiënten op de wachtlijst voor transplantatie. Heden voorkeur voor chemoembolisatie via partikels (DC Beads of TheraSphere)

Zo geen duidelijke necrose na 2 sessies heeft het geen zin verder TACE te appliceren

Geen bewezen nut van combinatie TACE met sorafenib of chemo

-SIRS zeker zo portatrombose bij indicatie voor chemoembolisatie

SIRT is evenwel geen eerstelijnsbehandeling meer voor patiënten met intermediair stadium HCC BCLC B. Twee recente trials (SARAH en SIRveNIB) toonden geen meerwaarde qua overleving van SIRT over sorafenib. Er was wel een hogere respons, een vertraagde ziekteprogressie in de lever en er waren minder nevenwerkingen. De soramic studie toonde geen meerwaarde van SIRT bovenop therapie met sorafenib.

Alternatief zo TACE of systemische therapie niet mogelijk is of als bridging therapie bij patiënten op de wachtlijst voor levertransplantatie

(esmo 2018)

-Systemische therapie, cf gemetastaseerde ziekte

Sorafenib

Lenvatinib

Klinische studie

4.8.3. Zo bewezen HCC bij RFA of na resectie

-te bespreken met universitair transplantcentrum voor indicatie voor levertransplantatie, zeker zo hepatitis C.

4.8.4. Bij gemetastaseerde ziekte of lokaal gevorderd niet-resecabel en geen kandidaat voor locoregionale therapie ondermeer resectie, levertransplantatie en RFA.

-Sorafenib verlengt de overleving bij patiënten met geadvanceerd stadium HCC (10.7 vs 7.9 maand) (Llovet et al. NEJM 2008, Sharp trial): standard of care (esmo 2018)

Sorafenib (Nexavar®): 2x 2 caps van 200 mg per dag= 2x400 mg/dag cfr terugbetalingscriteria

MOC verslag nodig

Child A patient of B7

Prognostisch best zo HCC door HCV en bij patiënten met ziekte thv de lever alleen (esmo 2018)

-Lenvatinib: bewezen niet inferieur tov sorafenib; voor patiënten met PS 0-1 zonder vena porta invasie; nog geen EMA approval

- Chemotherapie

Er is geen bewezen nut van systemische chemotherapie bij patiënten met HCC (esmo 2018)

Heeft een beperkte rol. Onvoldoende gegevens om een standaardtherapie aan te bevelen. Kan evenwel overwogen worden bij falen sorafenib (up-to-date). In NCCN is chemotherapie niet weerhouden als optie.

Schema's:

- als fit: cisplatin-gemcitabine; Alternatief: cisplatin-adriamycine.

- als oud/zwak: 5FU of Xeloda.

-Tweedelijns therapie (esmo 2018)

- o Regorafenib: standard of care zo progressie na sorafenib bij patiënten die sorafenib goed verdroegen, zo PS 0-1
- o Cabozantinib: kan gegeven worden in tweede of derde lijn, zo PS 0-1
- o Ramucirumab: zo AFP baseline > 400, zo PS 0-1, nog geen EMA approval

-Klinische studie

-Palliatief

## 5. VERANTWOORDELIJKEN

Auteur: Dr Decaestecker Jochen

Werkgroep:

Dr Baert Lieselot

Dr Baertsoen Chantal

Dr Bussels Barbara

Dr Cornelis Natasha

Dr Dedeurwaerdere Franceska

Dr Demol Jan

Dr Marrannes Jesse

Dr Muylle Kristoff

Dr Pattyn Paul

Dr Vandecandelaere Pieter

## 6. DEFINITIES

## 7. REFERENTIES / BIJLAGES

Esmo 2018

NCCN