



Federatie
**Medisch
Specialisten**

Hepatocellulair carcinoom

Inhoudsopgave

Hepatocellulair carcinoom	1
Inhoudsopgave	2
Startpagina - Hepatocellulair carcinoom	3
Surveillance	4
Diagnose	21
CT versus MRI	22
Biopt pro diagnosi	35
Beeldvorming of histologie	47
Chirurgische interventie	60
Transplantatie vs resectie	61
Minimaal invasieve chirurgie versus ablatie	67
(Niet chirurgische) lokale behandeling	74
Radioembolisatie	75
Combinatiebehandeling TACE en ablatie	88
Stereotactische radiotherapie bij HCC-patiënten met onderliggende levercirrose	100
Systemische behandelingen	106
Trans-arteriële radioembolisatie (TARE) versus systeemtherapie	107
Welke palliatieve systeemtherapie wordt geadviseerd bij patiënten met een (niet lokaal behandelbaar)-HCC?	116
Nazorg	140
Gevolgen en aanpak eerste jaar	141
Detectie nieuwe kankermanifestaties	144
Organisatie van zorg	147
Organisatie diagnostiek bij focale leverafwijking verdacht voor maligniteit (HCC)	148
Organisatie behandelfase	152
Organisatie nazorg	154

Startpagina – Hepatocellulair carcinoom

Waar gaat deze richtlijn over?

Deze richtlijn richt zich op wat volgens de huidige maatstaven de beste zorg is voor patiënten met Hepatocellulair carcinoom (HCC). In de richtlijn komen de volgende onderwerpen aan de orde: Surveillance, diagnostiseren, stereotactische radiotherapie, palliatieve systeemtherapie, radioembolisatie, chirurgie, follow-up en nazorg.

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

De richtlijn is van toepassing op alle volwassen patiënten met een HCC en op volwassen patiënten met een verhoogd risico op HCC die opname in een surveillance programma behoeven. Waar de richtlijn zich beperkt tot patiënten met een gevorderde fibrose of cirrose wordt dit aangegeven.

Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor alle professionals die in de tweede of derde lijn betrokken zijn bij de surveillance, diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met een HCC.

Voor patiënten

Hepatocellulair carcinoom is een vorm van leverkanker. In deze richtlijn komen de onderwerpen diagnostiseren, behandeling met operatie, behandeling met systeemtherapie en de zorg daarna ter sprake.

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Het initiatief voor de richtlijn is afkomstig van de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL). De richtlijn is opgesteld door een multidisciplinaire commissie met vertegenwoordigers vanuit de Nederlandse Internisten Vereniging, Nederlandse Vereniging voor Heelkunde, Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde, Nederlandse Vereniging voor Pathologie, Nederlandse Vereniging voor Radiologie, Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie, De Nederlandse Leverpatiëntenvereniging en Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2024

Laatst geautoriseerd : 01-01-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Surveillance

Uitgangsvraag

Wat is de optimale surveillance strategie voor patiënten met een verhoogd risico op hepatocellulair carcinoom?

Aanbeveling

Aanbeveling-1

Overweeg de patiënt met significant verhoogd risico op HCC in een surveillance programma op te nemen.

Daarbij spelen ook de mogelijkheid tot HCC therapie bij eventueel ontdekken van HCC en de a priori kans op HCC en prevalentie van benigne noduli bij deze patiënt een rol.

Patiënten met een verhoogd risico op HCC zijn:

- Patiënten met levercirrose.
- Patiënten met hepatitis B zonder cirrose maar wel aanvullende risico verhogende factoren zoals familiale HCC, (zuid) oost-aziatische man > 40 jaar*, (zuid) oost-aziatische vrouw > 50 jaar*, Sub-Sahara Afrikaan > 20 jaar.

Bespreek het volgende met de patiënt:

- deelname aan leverkankersurveillance is een keuze die zowel voor- als nadelen kent;
- als leverkanker bij surveillance ontdekt wordt, is er vaker sprake van nog curatief te behandelen stadium, met betere kansen op overleving.
- bij leverkanker surveillance worden tumoren vaak gemist. Een goede uitslag is dus geen garantie dat er geen afwijking is.
- ongeveer 1 tot 2 van de 10 mensen die deelnemen aan leverkankersurveillance zullen een keer "vals alarm" krijgen binnen drie jaar. Dit kan leiden tot stress, (achteraf) onnodige extra onderzoeken en een klein risico op complicaties.

*Overweeg bij een lage mPAGE-B score en tenofovir/ entecavir behandeling van surveillance af te zien in afwezigheid van cirrose, positieve familieanamnese, virale coinfectie of metabole risico-verhogende cofactoren. De mPAGE-B score is de optelsom van elk component, variërend van 0 tot 21. Laag risico ≤ 8 , intermediair risico 9 tot 12 en hoog risico ≥ 13 op HCC.

mPAGE-B score:

Leeftijd (in jaren)		Sexe		Trombocyten (x10 ⁹ /L)		Albumine (g/dl)	
<30	0	Vrouw	0	>/=250	0	>/=4.0	0
30-39	3	Man	2	200-250	2	3.5-4.0	1
40-49	5			150-200	3	3-3.5	2
50-59	7			100-150	4	<3	3
60-69	9			<100	5		
>/= 70	11						

Verricht geen surveillance bij patiënten waarbij een behandeling voor hepatocellulair carcinoom geen gunstige bijdrage heeft op de levensverwachting zoals bij patiënten in een slechte algemene conditie en/of met een beperkte levensverwachting.

Aanbeveling-2

Verricht bij voorkeur echografie met beschrijving volgens US-LIRADS classificatie met of zonder alfa-foetoproteïne elke 6 maanden voor surveillance op HCC bij patiënten met significant verhoogd risico op HCC.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

De systematische zoekactie resulteerde in acht studies waarin zowel MRI als echografie voor surveillance bij dezelfde patiënten vergeleken werden. Het betrof vier diagnostische accuratesse studies (Kim, 2016; Park, 2020; Park, 2021; Sutherland, 2017) en vier kosten-effectiviteitsstudies (Kim, 2019; Lima, 2019; Nahon, 2022; Tan, 2021).

Voor de cruciale uitkomstmaten sensitiviteit en negatief voorspellende waarde voor detectie van HCC in een vroeg stadium, werden er door één studie uitkomsten gerapporteerd (Kim, 2016). In deze studie was de sensitiviteit voor detectie van HCC in een vroeg stadium voor MRI 0.86 en voor echografie 0.26. De negatief voorspellende waarde voor detectie van HCC in een vroeg stadium in deze studie voor MRI was 99% en voor echografie 97%.

Voor de uitkomstmaten sensitiviteit en negatief voorspellende waarde voor detectie van HCC ongeacht het stadium, werden door alle vier diagnostische accuratesse studies relevante uitkomsten gerapporteerd. De vier studies hebben naar verschillende modaliteiten van MRI (verkorte MRI, MRI zonder contrast, MRI volgens standaard protocol) gekeken en voor alle modaliteiten werd een voordeel voor MRI gevonden ten opzichte van echografie. De sensitiviteit van echografie voor de studie van Kim (2016) is 0.28. De studies van Park (2020) en Park (2021) gebruiken andere MRI protocollen en data dan de oorspronkelijke studie van Kim (2016), maar dezelfde data voor echografie, vandaar dat de sensitiviteit van echografie in de studies van Park (2020) en Park (2021) ook op 0.28 ligt. De studie van Sutherland geeft een sensitiviteit van 1.00 voor echografie. Dit kan een overschatting zijn ten gevolge van kleine patiënten aantallen en beperkte duur van follow up).

De negatief voorspellende waarden voor HCC ongeacht het stadium van MRI liggen tussen de 99.0 en 99.4 procent. Voor echografie liggen deze tussen de 97 en 100 procent.

Voor de belangrijke uitkomstmaten specificiteit, positief voorspellende waarden en algehele overleving, werden ook uitkomsten gerapporteerd. Met betrekking tot de specificiteit voor detectie van HCC in een vroeg stadium heeft er één studie gegevens gerapporteerd (Kim, 2016). De specificiteit voor detectie van HCC in een vroeg stadium voor MRI was 0.97 en voor echografie 0.94. De positief voorspellende waarde voor detectie van HCC in een vroeg stadium in deze studie voor MRI was 53% en voor echografie 16%.

Vier studies rapporteerden de uitkomsten specificiteit en positief voorspellende waarde voor detectie van HCC ongeacht het stadium waarbij in alle vier studies een voordeel voor de MRI werd gezien.

Eén studie (Kim 2016) rapporteerde algehele overleving: de 3-jaars overleving was 86% voor patiënten in het surveillance programma die HCC ontwikkelden en 94% voor patiënten in het surveillance programma die geen HCC ontwikkelden gedurende follow up.

Voor de uitkomst ziektevrije overleving werden in geen van de geïnccludeerde studies uitkomsten gerapporteerd.

De bewijskracht voor de diagnostische test accuratesse uitkomstmaten is laag. Dit heeft te maken met het risico op bias vanwege de flow en timing van de diagnostiek en referentie testen in de studies en het gebruik van verschillende referentie testen.

Er is één studie met lage aantallen geïnccludeerde patiënten en beperkte follow up duur die een hoge sensitiviteit voor echografie veroorzaakt (Sutherland, 2017). De andere drie studies die naar verschillende vormen van MRI kijken, gebruiken wel hetzelfde echografisch onderzoek bij dezelfde patiënten (Kim, 2016; Park, 2020; Park, 2021). Ten slotte zijn de in onze search gevonden studies niet helemaal representatief voor de Nederlandse situatie, waar in de patiënten in een surveillance traject enerzijds veel minder vaak hepatitis B de onderliggende oorzaak van de leverziekte is en anderzijds veel vaker sprake is van cirrose (Van Meer, 2015).

Door de lage bewijskracht kunnen er op basis van onze literatuur search geen harde conclusies getrokken worden. Wel suggereren onze bevindingen dat dat MRI sensitiever en specifiek is, en een hogere negatief en positief voorspellende waarde zou kunnen hebben met een hogere detectie graad in een vroeg (nog curatief te behandelen) stadium.

Dit wordt ondersteund door verschillende meta-analyses waarin uitsluitend naar de waarde van MRI of uitsluitend naar de waarde van echografie gekeken is voor HCC surveillance. Een meta-analyse waarbij er wordt gekeken naar de diagnostische accuratesse van MRI, laat een sensitiviteit van 86 procent en een specificiteit van 94 procent zien voor een verkort (non-contrast) MRI protocol (Gupta, 2021). Een meta-analyse waarbij er wordt gekeken naar de diagnostische accuratesse van echografie, laat een sensitiviteit van 78% zien voor detecteren van HCC ongeacht het stadium (door combinatie van echografie met AFP steeg de

sensitiviteit tot 97%, ten koste van een lagere specificiteit) en een sensitiviteit van 45% zien voor het detecteren van HCC in een vroeg stadium (door combinatie van echografie met AFP steeg de sensitiviteit tot 63%, ten koste van een lagere specificiteit) (Tzartzeva, 2018). Volgens een andere recente meta-analyse was HCC surveillance met echo \pm AFP bij patiënten met cirrose geassocieerd met frequentere detectie van HCC in een vroeg stadium, meer curatieve behandeling en een langere overleving (Singal, 2022). In deze meta-analyse worden ook 4 studies beschreven waarin gekeken is naar schade ('harm') ten gevolge van HCC surveillance. Schade ontstond bij 9-27% van de patiënten, in de meeste gevallen mild (bijvoorbeeld een aanvullende MRI of CT in verband met een fout-positieve echo) of matig (tumorbiopsie in verband met een fout-positieve echo). Hoewel MRI surveillance waarschijnlijk minder schade door fout-positieve uitslagen zal veroorzaken dan echografie, zijn er geen gegevens hierover in de westerse setting. Ook zijn er geen data over het risico op andere vormen van door MRI veroorzaakte schade (met name in Westerse setting bij langdurige inclusie in een surveillance programma) en over de cost-benefit ratio.

Hoewel cirrose leidt een verhoogd risico op HCC, verschilt de jaarlijkse HCC incidentie aanzienlijk, afhankelijk van de onderliggende oorzaak van de cirrose. Als grens wordt vaak aangenomen een jaarlijkse HCC incidentie van 1,5% bij cirrose en van 0,2 tot 0,5% voor patiënten zonder cirrose (indien geen sprake is van cirrose zal de te verwachten winst van vroege HCC detectie groter zijn, omdat er meer curatieve mogelijkheden dan zijn bij cirrose). Er zijn verschillende subgroepen met cirrose maar een (soms veel) lagere jaarlijkse HCC incidentie dan 1,5%. In het algemeen zal de kans op fout-positieve uitslagen en de daarmee **geassocieerde kans** op schade toenemen bij lagere HCC incidentie (Curran, 2023). Tot de subgroepen van patiënten met cirrose met een jaarlijkse HCC incidentie $<1,5\%$ behoren: 1) Cirrose door vasculaire oorzaken (rechts decompensatie, agenesie van venae portae, Budd Chiari syndroom); 2) Biliaire atresie/status na Kasai operatie; 3) Alfa 1 antitrypsine deficiëntie; 4. ziekte van Wilson. Een belangrijke vraag is of met de tegenwoordig beschikbare effectieve antivirale therapie, HCC surveillance gecontinueerd moet worden bij patiënten met cirrose en een genezen hepatitis C of een adequaat behandelde hepatitis B (onderdrukt HBV DNA onder antivirale therapie). Bij cirrose en onbehandelde chronische hepatitis B en C ligt de jaarlijkse HCC incidentie ruim boven de cut-off van 1.5% per jaar, maar na succesvolle behandeling daalt die met ongeveer 70%. Er zijn echter geen betrouwbare methoden om subgroepen te onderscheiden waarbij het HCC risico zodanig gedaald is dat van surveillance kan worden afgezien.

Voor patiënten met B en C blijft het advies daarom vooralsnog om de HCC surveillance te continueren indien voor de antivirale therapie er aanwijzingen waren voor cirrose (op basis van een leverbiopsie, fibroscan, echografie of andere radiologische beeldvorming (Isfordink, 2021; Papatheodoridis, 2015). Bij (zuid) oost-aziatische patiënten met hepatitis B en een lage mPAGE-B score en tenofovir/ entecavir behandeling kan van surveillance worden afgezien in afwezigheid van cirrose, positieve familieanamnese, virale coinfectie of metabole risico-verhogende cofactoren (Kim, 2018). Recente data suggereren dat ook bij hepatitis B patiënten uit sub-sahara afrika in afwezigheid van cirrose of andere risico-verhogende factoren bij lage mPage-B score van surveillance kan worden afgezien (Patmore 2023).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

In het algemeen zal de kans op fout-positieve uitslagen bij HCC surveillance groter worden en ook de winst in detectie van HCC lager zijn bij lagere HCC incidentie. Bij de beslissing tot HCC surveillance moet meegewogen worden of patiënt in aanmerking zou komen voor behandeling als er door surveillance een HCC

ontdekt zou worden. Patiënten hebben vaak een te positief beeld van HCC surveillance (van Meer, 2016). Goede voorlichting over de verwachte voor- en nadelen van surveillance is daarom belangrijk voordat er een gezamenlijk besluit wordt genomen ('Shared decision making'). Vanwege de toegenomen kans op fout-positieve uitslagen moet bij lage a priori kans op HCC, een bij HCC diagnose op basis van radiologische beeldvorming, bevestiging middels tumorbiopsie nadrukkelijk overwogen worden.

Kosten (middelenbeslag)

Kosteneffectiviteitsstudies laten zien dat MRI gepaard gaat met beperkte hogere kosten in vergelijking met echografie. Daarnaast laten de studies zien dat MRI meer kost per gewonnen levensjaar (Quality Adjusted Life Year). Een recente studie in Europese setting laat bij incidentie van 3% toenemende kosten van €15,477 per gewonnen levensjaar zien voor MRI ten opzichte van echografie.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Continuering van bestaand beleid wordt geadviseerd. De werkgroep is van mening dat er geen bezwaren of voorwaarden zijn voor aanvaardbaarheid, haalbaarheid of implementatie van de aanbeveling.

Rationale van aanbeveling 1: weging van argumenten voor en tegen de diagnostische procedure

De kans op HCC detectie in vroeg stadium, met curatieve behandeling, is groter en de overleving beter, als HCC in het kader van surveillance ontdekt wordt. Er zitten echter ook nadelen aan surveillance. De cost-benefit ratio is ongunstiger bij lagere a priori kans op HCC. In geval van cirrose door vasculaire oorzaken (rechts decompensatie, agenesie v portae, Budd Chiari syndroom), cirrose ten gevolge van biliaire atresie/status na Kasai operatie, cirrose door alfa 1 antitrypsine deficiëntie en cirrose door de ziekte van Wilson is de jaarlijkse HCC incidentie laag en/of vaak sprake van benigne noduli bij beeldvorming. Voor sommige zeldzame ziekten (oa acute porfyrie en glycogeen stapelingziekte type 1) is er een verhoogd HCC risico maar zijn er te weinig gegevens om een aanbeveling over HCC surveillance te doen. HCC surveillance moet niet verricht worden als er geen behandelmogelijkheden zouden zijn bij HCC detectie. Voor HCC surveillance bij patiënten met MASLD/MASH wordt verwezen naar de richtlijn MASLD/MASH.

Rationale van aanbeveling 2: weging van argumenten voor en tegen de diagnostische procedure

Meta-analyses suggereren dat MRI sensitiever en specifiek is dan echografie voor de detectie van HCC, zowel curatief stadium als alle stadia: zowel standaard MRI als MRI met verkort protocol/zonder contrast). Er zijn echter weinig studies die MRI en echo bij dezelfde patiënt vergelijken (geen enkele in Westerse setting), en onvoldoende gegevens over risico's van MRI (met name bij langdurige surveillance) en over kosten-baten analyse. Bij onvoldoende kwaliteit van echografische surveillance is surveillance middels MRI met of zonder alfa-foetoproteïne de methode van voorkeur. Omdat echografie maar een beperkte sensitiviteit heeft voor detectie van HCC in een vroeg (curatief te behandelen) stadium, kan overwogen worden om ook AFP te bepalen. Hierdoor stijgt de sensitiviteit, ten koste van een lagere specificiteit. Fout positieve uitslagen komen vooral voor als de transaminasen verhoogd zijn. De US-Lirads klassificatie (Visualizatie A (geen of geringe limitatie), Visualizatie B (matige limitaties) en Visualisatie C (ernstige limitaties) geeft de mogelijkheid om tot een objectievere beschrijving en beoordeling van de kwaliteit van het echografisch onderzoek te komen (https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/LI-RADS/LI-RADS-v2024-Surveillance-Core_ACR.pdf). Bij visualisatie kwaliteit C dient aanvullende beeldvorming middels MRI lever of 3 fasen CT-scan verricht te worden.

Onderbouwing

Achtergrond

Surveillance voor Hepatocellulaircarcinoom (HCC) wordt gedaan bij patiënten met een verhoogd risico op deze maligniteit. Meta-analyses en onderzoek in de Nederlandse setting laten zien dat surveillance geassocieerd is met HCC detectie in een vroeger stadium, vaker toepassen van curatieve therapie, en een betere overleving (Singal, 2022; Van Meer, 2015). In Nederland komen patiënten met levercirrose en patiënten met hepatitis B zonder cirrose, maar met andere risicofactoren (familiaire belasting met HCC, Chinese man ouder dan 40 jaar, Chinese vrouw ouder dan 50 jaar, Sub-Sahara Afrikaan ouder dan 20 jaar) in aanmerking voor surveillance. De bedoeling is patiënten in een nog curatief te behandelen stadium (BCLC-0 of BCLC-A), te detecteren.

Surveillance wordt meestal verricht met echografie (al dan niet in combinatie met alfafoetoproteïne) elke zes maanden. De sensitiviteit voor detectie in een curatief te behandelen stadium is met alleen echografie 45 procent en met echografie in combinatie met alfafoetoproteïne (AFP) 63 procent (Tzartzeva, 2018). Tevens is er kans op schade door fout positieve uitslagen (specificiteit 92 procent bij alleen echografie, 84 procent bij combinatie echografie en AFP). Wellicht dat Magnetic Resonance Imaging (MRI) een hogere sensitiviteit en specificiteit heeft voor detectie van HCC in een curatief te behandelen stadium.

Conclusies / Summary of Findings

Sensitivity

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the <i>sensitivity</i> of MRI compared to ultrasound in patients under surveillance for HCC.</p> <p><i>Sources: (Kim, 2016; Park, 2020; Park, 2021; Sutherland, 2017)</i></p>
-----------------------	---

Negative predictive value

Low GRADE	<p>The evidence suggest that MRI may result higher <i>negative predictive value</i> than ultrasound in patients under surveillance for HCC.</p> <p><i>Sources: (Kim, 2016; Park, 2020; Park, 2021; Sutherland, 2017)</i></p>
------------------	--

Specificity

Low GRADE	<p>The evidence suggests that MRI may result higher <i>specificity</i> than ultrasound in patients under surveillance for HCC.</p> <p><i>Sources: (Kim, 2016; Park, 2020; Park, 2021; Sutherland, 2017)</i></p>
------------------	---

Positive predictive value

Low GRADE	<p>The evidence suggests that the <i>positive predictive value</i> of MRI is higher compared to ultrasound in patients under surveillance for HCC.</p> <p><i>Sources: (Kim, 2016; Park, 2020; Park, 2021; Sutherland, 2017)</i></p>
------------------	---

(Very) early-stage detection rate

Low GRADE	<p>The evidence suggests that MRI may result in higher <i>(very) early-stage detection rate</i> than ultrasound in patients under surveillance for HCC.</p> <p><i>Sources: (Kim, 2016)</i></p>
------------------	--

Overall survival

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect on overall survival of surveillance by MRI compared to ultrasound.</p> <p><i>Sources: (Kim, 2016)</i></p>
-----------------------	--

Recurrence-free survival

- GRADE	<p>No evidence was found regarding the effect on recurrence-free survival of surveillance by MRI compared to surveillance by ultrasound</p>
----------------	---

Samenvatting literatuurDescription of studies*Diagnostic test accuracy studies*

Kim (2016) performed a prospective, single center, cohort study in South-Korea. Patients who were twenty years or older with presence of cirrhosis with an estimated annual HCC risk of more than 5% (risk was estimated by using a model, if risk index was greater than 2.33 that was estimated to correspond to an annual risk of developing HCC of more than 5%), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 or 1 and no previous history or current suspicion of HCC, were included. In total, 407 patients were included in this study. Median age was 56 years, 43 percent was female and in 71 percent, the Hepatitis B virus was the cause of the liver disease. 78 percent of the patients had Child-Pugh class A and 21 percent had Child-Pugh class B.

Patients were evaluated by three rounds of screening tests with paired ultrasound (US) and gadoxetic acid-enhanced MRI at six months intervals. The index test was the liver MRI performed with 1.5-T scanner and gadoxetic acid (Primovist®) was administered at a dose of 0.025 mmol per kilogram. The positive screening criterium was category five on a five-point scale for MRI indicating the likelihood of HCC. The comparator test was an ultrasound. The positive screening criterium was category four of a four-point standardized scale for US indicating the likelihood of HCC. Reference tests and confirmation of HCC was based on results of histologic examination and/or typical CT images with nodule of more than one centimeter with arterial hypervascularity and portal/delayed-phase washout as recommended by practice guidelines. When MRI or US examination detected a nodule scored as category five or four, reference testing with CT-scan was performed

within three months. Cases that were suspicious for HCC on CT imaging underwent biopsy whenever possible. At six months after the last screening round, all study patients were followed-up with dynamic CT-scan.

During the study with median follow-up of 1.5 years, 43 patients (11%) were diagnosed with HCC.

Kim (2016) reported detection rate for any HCC (sensitivity), detection rate for very-early and early-stage HCC (sensitivity), as well as specificity, false-negative rate, false-positive rate and positive predictive value as diagnostic test accuracy outcomes.

Park (2020) conducted a retrospective analysis, using the prospectively collected data from the study of Kim (2016) mentioned above. Selection criteria were as reported by Kim (2016). After the first surveillance round, patients were excluded if they withdraw from the study or died without subsequent follow-up information. In total, 382 patients were included in this study. Median age was 56 years, 43% was female and in 72%, the Hepatitis B virus was the cause of the liver disease.

Patients were evaluated by three rounds of surveillance with ultrasound and non-enhanced MRI at six months intervals. The index test was the liver MRI performed with 1.5-T scanner. The simulated non-enhanced MRI set consisted of axial DWI and T2WI. The positive screening criterium was a lesion of one centimeter or more with either diffusion restriction or mild to moderate T2 hyperintensity. The comparator test was ultrasound (US) examinations performed by board-certified abdominal radiologists using a convex probe (SC6-1, Supersonic Image SA). The positive screening criterium was one or more focal lesions of one centimeter or more on US that met one or more of the following criteria: 1) Discrete focal mass distinguishable from the adjacent parenchyma, 2) Peripheral low echoic halo, 3) Mosaic pattern, 4) Definite tumor thrombi visible on US.

The reference tests were dynamic CT scan, biopsy and/or subsequent surveillance round(s). Confirmation of HCC was based on results of histologic examination and/or typical CT images with nodules of more than one centimeter with arterial hypervascularity and portal/delayed-phase washout.

Park (2020) reported per-patients sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and (very) early-stage detection rate as diagnostic test accuracy outcomes.

Park (2021) conducted a retrospective analysis, using prospectively collected data of the study of Kim mentioned above (2016). Selection criteria were identical to those of Kim (2016). After the first surveillance round, patients were excluded if they withdraw from the study or died without subsequent follow-up information. In total, 382 patients were included in this study. Study population characteristics were as reported by Park (2020).

Patients were evaluated by three rounds of screening tests. The CAA-approach consisted of a contrast MRI (CMRI) scan in the first round and abbreviated MRI (AMRI) scans in round two and three. The CMRI included T1-weighted imaging, DWI, T2WI and contrast-enhanced gadoxetic acid (Primovist®) T1-weighted imaging. The AMRI included DWI, T2WI and HBP imaging. Confirmation of HCC was based on LI-RADS classification. The AAA-approach consisted of abbreviated MRI (AMRI) scans in round one, two and three.

The reference test was as reported by Park (2020).

Park (2021) reported per-patients sensitivity, specificity and accuracy for round one, round two and three and in total and Park (2021) reported (very) early-stage detection rate.

Sutherland (2017) performed a prospective, single center, cohort study in Australia. Patients who were eighteen years or older with chronic liver disease and referred for hepatocellular carcinoma surveillance, were included. A total of 192 patients were included with median age of 58 years and 72 percent was male. The cause of the chronic liver disease was hepatitis B virus in 56 %, hepatitis C virus in 29% and alcohol in 11%.

The index test consisted of MRI-scan comprising respiratory-gated DWI. MRI lesions were considered suspicious if they had elevated signal on high b value DWI and were iso or hypointense to background liver on the ADC map.

The comparator test consisted of ultrasound. Lesions were considered suspicious if they were solid and not clearly focal fat infiltration or focal fat sparing.

The reference testing comprised arterial phase hyperenhancement followed by washout on either CT or MRI or histology (biopsy or resection). The confirmation of definite HCC was based on the AASLD guidelines. Any suspicious lesion was documented with respect to size, features and hepatic segment. Prior imaging was reviewed to aid in the diagnostic classification of the lesion. If lesion was new, further investigation was performed following the AASLR guidelines, being repeat imaging in three months by the modality that identified it for lesions under 10 mm and cross-sectional contrast-enhanced multiphase imaging with MRI or CT scan for new lesions of at least 10 mm.

During the study, six patients were diagnosed with HCC which results in an incidence of 3 percent.

The MRI was used as a replacement test for US. Sutherland (2017) reported sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value for MRI and US.

Cost-effectiveness studies

Kim (2019) designed a Markov model to compare the expected (incremental) effects, costs and quality adjusted life years (QALYs) between MRI and ultrasound, over a 20-year time horizon. The cohort consisted of 10,000 patients with compensated cirrhosis (Child-Pugh A) and a starting age of 50 years. Eleven health states were included in the model with a surveillance cycle length of six months. The annual HCC incidence rate was assumed to be 3% and costs and effectiveness were discounted at five percent. Costs were estimated from the viewpoint of the healthcare system. Kim (2019) reported life years, cost in US dollars, QALYs and the Incremental Cost Effectiveness Ratio (ICER) in US dollars per QALY.

Lima (2019) designed a Markov model to compare the expected (incremental) QALYs and techniques (US, CT, complete MRI and abbreviated MRI), regarding lifetime horizon. Because of the scope of our research question, only surveillance strategies of US compared with MRI are considered here. The cohort consisted of

patients with compensated cirrhosis (Child-Pugh A) at a starting age of 50 years. The surveillance cycle length was six months. The HCC incidence rate was assumed to be 3% and costs and outcomes were discounted at 1.5%. Costs were estimated from the viewpoint of the healthcare system. Lima (2019) reported QALYs, incremental costs in Canadian dollars and QALYs, and ICER in Canadian dollars per QALY. The MRI and US surveillance strategies were evaluated for an maximal scenario (100 percent of the patients entered with Child-Pugh A and an assumed compliance rate of 100 percent) and for a conservative scenario (29 percent of the patients with Child-Pugh A and an assumed compliance rate of 52 percent).

Nahon (2022) designed a Markov model to compare the expected (incremental) effects and costs between MRI and ultrasound surveillance, over a 20-year time horizon. The cohort consisted of 10,000 patients with compensated cirrhosis (Child-Pugh A) and a starting age of 50 years. Fourteen health states were included in the model with a surveillance cycle length of 3months. The HCC incidence rate was assumed to be 3% and costs and effectiveness were discounted at 2.5%. Costs were estimated from the viewpoint of the healthcare system. Nahon (2022) reported discounted life years, costs in euros and ICER in euros per life year.

Tan (2021) designed a Markov model to compare the expected (incremental) costs and QALYs for three surveillance strategies: No surveillance, ultrasound and Non-contrast Enhanced MRI (NCEMRI), over a 40-year time period. The cohort consisted of 482,000 patients who were at risk for HCC with an average age of 40 years. The surveillance cycle length was 6 months. The annual HCC incidence rate for patients with alcoholic cirrhosis was 1.6%, for patients with chronic hepatitis C cirrhosis was 4% and for patients with NASH¹ (with or without cirrhosis) 2.6% developed HCC annually. An estimated pooled transition probability of 1.1% was taken into account and costs and outcomes were discounted at 3%. Seven health states were included in the model. Costs were estimated from the viewpoint of the healthcare system. Tan (2021) reported incremental effects, incremental costs and ICER in dollars per QALY for the three surveillance strategies.

¹ In deze richtlijn zijn de oude termen NAFLD en NASH gebruikt, omdat in de literatuur waarop is gezocht ook deze terminologie is gehanteerd

Results

Diagnostic accuracy for detection of (very) early-stage HCC (Table 1.1)

One study reported diagnostic accuracy of MRI and US for detection of (very) early-stage HCC (Kim ,2016). Results are presented in table 1.1.

Table 1.1 Diagnostic accuracy for detection of (very) early-stage HCC

Study	Diagnostic Modality	Sensitivity	Specificity	Positive predictive value	Negative predictive value
Kim, 2016	Contrast-enhanced MRI	85%	97%	53%	99%
	US	27%	94%	16%	97%

Diagnostic accuracy for detection of HCC (all stages)

Four studies reported diagnostic accuracy of MRI and US for detection of HCC all stages (Kim, 2016; Park, 2020; Park, 2021; Sutherland, 2016). Regarding the diagnostic accuracy of the US, the studies of Park (2020) and Park (2021) used the data from the study of Kim (2016). Therefore, the diagnostic accuracy regarding US

in these studies, is only reported for the study of Kim (2016). The results are presented in table 1.2.

Table 1.2. Diagnostic accuracy for detection of HCC (all stages)

Study	Diagnostic Modality	Sensitivity – HCC all stages	Specificity – HCC all stages	Positive predictive value – HCC all stages	Negative predictive value – HCC all stages
Kim, 2016	Contrast-enhanced MRI	86%	97%	54%	99%
	US	28%	94%	17%	97%
Park, 2020	Non-enhanced MRI	79%	98%	62%	99%
Park, 2021	Contrast-enhanced-Abbreviated MRI	91%	97%	46%	99%
	Abbreviated MRI	86%	96%	45%	99%
Sutherland, 2016	MRI	83%	98%	63%	99%
	US	100%	89%	23%	100%

Very early-stage detection rate

One reported (very) early-stage detection rate (Kim, 2016).

Kim (2016) reported very early-stage detection rate of 84.8 percent for MRI and 27.3 percent for US.

Overall survival

The study of Kim (2016) reported overall survival rate of patients with and without HCC.

The estimated 3-year overall survival rate of patients with HCC was 86 percent and of patients without HCC it was 94.2 percent (HR 2.26 (95% CI 0.92-5.56)).

Recurrence-free survival

No studies reported recurrence-free survival.

Costs

Four studies performed a cost-effectiveness study (Kim, 2019; Lima, 2019; Nahon, 2022; Tan, 2021).

Three studies reported the costs per Quality-Adjusted Life Year (QALY) and Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER) (Kim, 2019; Lima, 2019; Tan, 2021). The QALY is defined as an extra life year in good health where survival of an individual with their Health-Related Quality of Life (HRQoL) is combined (Whitehead, 2010). The ICER relate the costs of a treatment to its clinical benefit in terms of a ratio expression (dollars per quality adjusted life year) and therefore ICERs can be directly compared (Krummenauer, 2005)

The costs per QALY and ICER per QALY for MRI versus Ultrasound in the surveillance setting, are presented in table 1.3.

Table 1.3 Costs per QALY and Incremental Cost Effectiveness Ratios (ICER) per QALY

Study	Incidence HCC	Costs per QALY for MRI	Costs per QALY for US	ICER
Kim (2019)	5%	\$10,191/QALY	\$10,163/QALY	\$10,721/QALY
	4%	\$9,704/QALY	\$9,424/QALY	\$16,039/QALY
	3%	\$9,182/QALY	\$8,644/QALY	\$25,202/QALY
	2%	\$8,628/QALY	\$7,819/QALY	\$44,026/QALY
	1%	\$8,038/QALY	\$6,948/QALY	\$101,586/QALY
Lima (2019)	3% - Optimal scenario	CAN\$ 3,712/QALY	CAN\$ 2,518/QALY	CAN\$ 663,000/QALY
	3% - Conservative scenario	CAN\$ 2,589/QALY	CAN\$ 2,159/QALY	CAN\$ 39,681/QALY
Tan (2021)	1.1%	\$15,567/QALY	\$2,117/QALY	\$837,353/QALY

ICER: Incremental Cost-Effectiveness Ratio; \$: US dollars; CAN\$: Canadian dollars; €: Euro; QALY: Quality Adjusted Life Year; LYG: Life Year Gained

The study of Nahon (2022) calculated costs per discounted Life Years (LY) and ICER per Life Years Gained (LYG) for MRI versus Ultrasound in the surveillance setting, which are presented in table 1.4.

Study	Incidence HCC	Costs per LY for MRI	Costs per LY for US	ICER per LYG
Nahon (2022)	3%	€7,744/LY	€7,517/LY	€15,477/LYG
	2%	€7,783/LY	€7,487/LY	€23,338/LYG
	1%	€7,942/LY	€7,545/LY	€47,194/LYG

ICER: Incremental Cost-Effectiveness Ratio; \$: €: Euro; LY: Life Years; LYG: Life Years Gained

Level of evidence of the literature

Sensitivity

The level of evidence regarding the outcome measure *sensitivity* was downgraded to very low GRADE because of study limitations (-1; risk of bias because of flow and timing), applicability (-1; bias due to indirectness because study population is not corresponding with population in the Netherlands) and number of included patients (-1; imprecision because confidence intervals may lead to different conclusions of the test's value).

Negative predictive value

The level of evidence regarding the outcome measure *negative predictive value* was downgraded to low GRADE because of study limitations (-1; risk of bias because of flow and timing) and applicability (-1; bias due to indirectness because study population is not corresponding with population in the Netherlands). The level

of evidence was therefore graded as low.

Specificity

The level of evidence regarding the outcome measure *specificity* was downgraded to low GRADE because of study limitations (-1; risk of bias because of flow and timing) and applicability (-1; bias due to indirectness because study population is not corresponding with population in the Netherlands).

Positive predictive value

The level of evidence regarding the outcome measure *positive predictive value* was downgraded to low GRADE because of study limitations (-1; risk of bias because of flow and timing) and applicability (-1; bias due to indirectness because study population is not corresponding with population in the Netherlands).

Very early-stage detection rate

The level of evidence regarding the outcome measure *Very early-stage detection rate* was downgraded to low GRADE because of study limitations (-1; risk of bias because of reference standard and flow and timing) and applicability (-1; bias due to indirectness because study population is not corresponding with population in the Netherlands).

Overall survival

The level of evidence regarding the outcome measure *overall survival* was to very low GRADE because applicability (-2; bias due to indirectness because study population and study design is not corresponding with the PICRO) and number of included patients (-1; imprecision because the confidence intervals including the possibility of a negative effect, no effect or a positive effect).

Costs

The level of evidence of observational cohort studies is considered low according to the GRADE methodology. Therefore, the level of evidence of these cohort studies starts at low GRADE.

The level of evidence regarding the outcome measure *costs* was downgraded to very low GRADE because of study limitations (-1; risk of bias because of describing of the study population, measuring and value of outcome measures) and applicability (-1; bias due to transferability to the surveillance setting in the Netherlands).

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following questions:

What is in patients with an indication for HCC surveillance, the diagnostic value of Magnetic Resonance Imaging (MRI) scan in comparison with ultrasound (US) with or without alpha fetoprotein, and what are the percentages curatively treated patients, overall and recurrence-free survival and the costs for MRI-based detection when compared with ultrasound-based detection?

P: Patients with cirrhosis and patients with hepatitis B without cirrhosis;

I: MRI-Scan;

C: Ultrasound;

R: Diagnosis according to the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) criteria (Marrero, 2018) or the European Association for the Study of the Liver (EASL) criteria (European Association for the Study of the Liver, 2018);

O: Diagnostic value for (very) early-stage HCC and diagnostic value for all stage HCC (sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value), (very) early-stage detection rates, overall survival, recurrence-free survival, costs.

Timing and setting: Patients who are at risk for developing HCC are under surveillance every six months in the hospital.

P: Patients with cirrhosis and patients with hepatitis B without cirrhosis;

I: MRI-scan;

C: Ultrasound with Alpha Fetoprotein;

R: Diagnosis according to the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) criteria (Marrero, 2018) or the European Association for the Study of the Liver (EASL) criteria (European Association for the Study of the Liver, 2018);

O: Diagnostic value for (very) early-stage HCC and all stage HCC (sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value), (very) early-stage detection rates, overall survival, recurrence-free survival, costs).

Timing and setting: Patients who are at risk for developing HCC are under surveillance every six months in the hospital.

Relevant outcome measures

Regarding the surveillance setting in the Netherlands, the guideline development group considered sensitivity, negative predictive value and very early or early BCLC stage detection rate as *critical outcome measures* for decision making and specificity, positive predictive value, overall survival, recurrence-free survival and costs as *important outcome measures* for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed as above but used the definitions used in the studies.

The working group defined the following differences as a minimal clinically (patient) important difference:

- Sensitivity: No definition.
- Negative predictive value: No definition.
- Specificity: No definition.
- Positive predictive value: No definition.
- (Very) early-stage detection rate: No definition.
- Overall survival: An effect of surveillance resulting in either >5% or >3% combined with HR<0.70 was considered clinically relevant (BOM, 2018).
- Recurrence-free survival: An effect of surveillance resulting in HR<0.70 was considered clinically relevant (BOM, 2018).
- Costs: No definition.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched for relevant search terms until 9 February 2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The search did not include RCT's.

The systematic literature search resulted in 493 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- The study population had to meet the criteria as defined in the PICRO.
- The index test and comparator test had to be as defined in the PICRO.
- The index test and comparator test had to be directly compared in the same study.
- One or more reported outcomes had to be reported as defined in the PICRO.
- Research type: Systematic review, Randomized Controlled Trial and observational cohort study.
- Articles written in English or Dutch.

Based on title and abstract screening, eighteen studies were initially selected. After full text reading, ten studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and eight studies were included.

Results

Eight studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results of the diagnostic test accuracy studies are summarized in evidence table 1.1. Important study characteristics and results of the cost-effectiveness studies are summarized in evidence table 2. The assessment of the risk of bias of the diagnostic test accuracy studies is summarized in risk of bias table 1. The assessment of the risk of bias of the cost-effectiveness studies is summarized in risk of bias table 1.2.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2024

Laatst geautoriseerd : 01-01-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- BOM. PASKWIL-criteria 2018: adjuvante behandeling. Available from: <https://www.nvmo.org/over-de-adviezen/>
- Curran C, Priest M, Datta S, Forrest EH, Stanley AJ, Barclay ST. Hepatocellular Carcinoma Risk Scores Predict Patients Under Surveillance at Low Risk of Benefit and High Risk of Harm. *Dig Dis Sci*. 2023 Mar;68(3):770-777. doi: 10.1007/s10620-022-07731-1. Epub 2022 Nov 14. PMID: 36376575.
- European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018 Jul;69(1):182-236. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019. Epub 2018 Apr 5. Erratum in: *J Hepatol*. 2019 Apr;70(4):817. PMID: 29628281.
- Gupta P, Soundararajan R, Patel A, Kumar-M P, Sharma V, Kalra N. Abbreviated MRI for hepatocellular carcinoma screening: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2021 Jul;75(1):108-119. doi: 10.1016/j.jhep.2021.01.041. Epub 2021 Feb 3. PMID: 33548385.
- Isfordink CJ, Maan R, de Man RA, van Erpecum KJ, van der Meer AJ. Should we continue surveillance for hepatocellular carcinoma and gastroesophageal varices in patients with cirrhosis and cured HCV infection? *Eur J Intern Med*. 2021 Dec;94:6-14. Doi: 10.1016/j.ejim.2021.08.023. Epub 2021 Sep 23. PMID: 34563447.

- Kim SY, An J, Lim YS, Han S, Lee JY, Byun JH, Won HJ, Lee SJ, Lee HC, Lee YS. MRI With Liver-Specific Contrast for Surveillance of Patients With Cirrhosis at High Risk of Hepatocellular Carcinoma. *JAMA Oncol.* 2017 Apr 1;3(4):456-463. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.3147. PMID: 27657493; PMCID: PMC5470420.
- Kim HL, An J, Park JA, Park SH, Lim YS, Lee EK. Magnetic Resonance Imaging Is Cost-Effective for Hepatocellular Carcinoma Surveillance in High-Risk Patients With Cirrhosis. *Hepatology.* 2019 Apr;69(4):1599-1613. doi: 10.1002/hep.30330. Epub 2019 Feb 25. PMID: 30365164.
- Kim JH, Kim YD, Lee M, Jun BG, Kim TS, Suk KT, Kang SH, Kim MY, Cheon GJ, Kim DJ, Baik SK, Choi DH. Modified PAGE-B score predicts the risk of hepatocellular carcinoma in Asians with chronic hepatitis B on antiviral therapy. *J Hepatol.* 2018 Nov;69(5):1066-1073. doi: 10.1016/j.jhep.2018.07.018. Epub 2018 Aug 1. PMID: 30075230.
- Krummenauer F, Landwehr I. Incremental cost effectiveness evaluation in clinical research. *Eur J Med Res.* 2005 Jan 28;10(1):18-22. PMID: 15737949.
- Lima PH, Fan B, Bérubé J, Cerny M, Olivie D, Giard JM, Beauchemin C, Tang A. Cost-Utility Analysis of Imaging for Surveillance and Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma. *AJR Am J Roentgenol.* 2019 Jul;213(1):17-25. doi: 10.2214/AJR.18.20341. Epub 2019 Apr 17. PMID: 30995098.
- Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, Roberts LR, Heimbach JK. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018 Aug;68(2):723-750. doi: 10.1002/hep.29913. PMID: 29624699.
- Nahon P, Najean M, Layese R, Zarca K, Segar LB, Cagnot C, Ganne-Carrié N, N'Kontchou G, Pol S, Chaffaut C, Carrat F, Ronot M, Audureau E, Durand-Zaleski I; ANRS CO12 CirVir; ANRS CO22 Hepather; Scientific Committee Voting members; CIRRAL groups. Early hepatocellular carcinoma detection using magnetic resonance imaging is cost-effective in high-risk patients with cirrhosis. *JHEP Rep.* 2021 Nov 4;4(1):100390. doi: 10.1016/j.jhepr.2021.100390. PMID: 34977518; PMCID: PMC8683591.
- Papatheodoridis GV, Chan HL, Hansen BE, Janssen HL, Lampertico P. Risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: assessment and modification with current antiviral therapy. *J Hepatol.* 2015 Apr;62(4):956-67. doi: 10.1016/j.jhep.2015.01.002. Epub 2015 Jan 13. PMID: 25595883.
- Park HJ, Jang HY, Kim SY, Lee SJ, Won HJ, Byun JH, Choi SH, Lee SS, An J, Lim YS. Non-enhanced magnetic resonance imaging as a surveillance tool for hepatocellular carcinoma: Comparison with ultrasound. *J Hepatol.* 2020 Apr;72(4):718-724. doi: 10.1016/j.jhep.2019.12.001. Epub 2019 Dec 10. PMID: 31836549.
- Park HJ, Kim SY, Singal AG, Lee SJ, Won HJ, Byun JH, Choi SH, Yokoo T, Kim MJ, Lim YS. Abbreviated magnetic resonance imaging versus ultrasound for surveillance of hepatocellular carcinoma in high-risk patients. *Liver Int.* 2022 Aug;42(9):2080-2092. doi: 10.1111/liv.15110. Epub 2021 Nov 29. PMID: 34817921.
- Patmore LA, van Eekhout KMA, Buti M, Koc ÖM, Agarwal K, de Kneegt RJ, Janssen HLA, van der Valk M, Lieveld FI, Hansen BE, Kramer M, de Bruijne J, Claassen MAA, Smit C, de Man RA, Takkenberg B, Carey I, Sonneveld MJ; HARP study group and HepNed. Hepatocellular carcinoma risk in Sub-Saharan African and Afro-Surinamese individuals with chronic hepatitis B living in Europe. *J Hepatol.* 2023 Oct 26:S0168-8278(23)05219-4. doi: 10.1016/j.jhep.2023.10.019. Epub ahead of print. PMID: 37898348.
- AG. Singal ETAL: HCC surveillance improves early detection, curative treatment receipt, and survival in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *Journal of Hepatology* 2022 vol. 77 j 128-139
- Sutherland T, Watts J, Ryan M, Galvin A, Temple F, Vuong J, Little AF. Diffusion-weighted MRI for hepatocellular carcinoma screening in chronic liver disease: Direct comparison with ultrasound screening. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2017 Feb;61(1):34-39. doi: 10.1111/1754-9485.12513. Epub 2016 Aug 25. PMID: 27558976.
- Tan GJ, Lee CH, Sun Y, Tan CH. Is non-contrast enhanced magnetic resonance imaging cost-effective for screening of hepatocellular carcinoma? *Singapore Med J.* 2021 Oct 11. doi: 10.11622/smedj.2021153. Epub ahead of print. PMID: 34628803.
- Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, Parikh ND, Marrero JA, Yopp A, Waljee AK, Singal AG. Surveillance Imaging and Alpha Fetoprotein for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2018 May;154(6):1706-1718.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2018.01.064. Epub 2018 Feb 6. PMID: 29425931; PMCID: PMC5927818.
- van Meer S, de Man RA, Coenraad MJ, Sprengers D, van Nieuwkerk KM, Klümpen HJ, Jansen PL, IJzermans JN, van Oijen MG, Siersema PD, van Erpecum KJ. Surveillance for hepatocellular carcinoma is associated with increased survival: Results from a large cohort in the Netherlands. *J Hepatol.* 2015 Nov;63(5):1156-63. doi: 10.1016/j.jhep.2015.06.012. Epub 2015 Jun 20. PMID: 26100498.

van Meer S, Lieveid FI, van Erpecum KJ. Patients' misconceptions about surveillance for hepatocellular carcinoma: Education is needed. J Hepatol. 2016 Sep;65(3):653-4. doi: 10.1016/j.jhep.2016.06.012. Epub 2016 Jun 16. PMID: 27320363.

Whitehead SJ, Ali S. Health outcomes in economic evaluation: the QALY and utilities. Br Med Bull. 2010;96:5-21. doi: 10.1093/bmb/ldq033. Epub 2010 Oct 29. PMID: 21037243.

Diagnose

De module 'Diagnose' bestaat uit de volgende submodules:

CT vs MRI

Biopt pro diagnose

Beeldvorming of histologie

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd :

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

CT versus MRI

Uitgangsvraag

Welke modaliteit en scanprotocol zijn aangewezen voor diagnose van HCC?

Aanbeveling

Overweeg bij patiënten met cirrose met verdenking van HCC die op de echo is gezien bij de primaire diagnostiek MRI met contrast toe te passen in plaats van CT.

- Gezien de kosten is er een voorkeur voor extracellulair gadolinium boven leverspecifiek contrast. Indien de MRI technisch, bijvoorbeeld door implantaten, of vanuit patiënten oogpunt (bv. claustrofobie), niet mogelijk is, kan dit vervangen worden door CT.
- Wanneer de diagnose van HCC is gesteld met CT, is er alleen aanvullend MRI nodig wanneer er consequenties worden verwacht ten aanzien van het beleid.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Drie systematische reviews werden geïnccludeerd (Roberts, 2018; Li, 2019; Chen, 2022). Voor de vergelijking van multi-fase CT ten opzichte van MRI met extracellulaire contrastvloeistof includeerden Roberts (2018) en Chen (2022) voor een deel dezelfde studies. Beide systematische literatuuronderzoeken includeerden patiënten met levercirrose. Zowel Roberts (2018) als Chen (2022) includeerden ook primaire studies die niet door de ander werden geïnccludeerd en voerden hier meta-analyses mee uit. Beide systematische literatuuronderzoeken werden daarom besproken hoewel er een grote overlap bestaat. Met een lage zekerheid, veroorzaakt door een risico op vertekening en de heterogeniteit tussen de primaire studies, lijkt MRI met extracellulair contrastmiddel een wat hogere sensitiviteit te kunnen hebben dan de CT-scan. De specificiteit zou mogelijk gelijkwaardig kunnen zijn tussen beide modaliteiten. Echter rapporteerde Roberts (2018) een hogere specificiteit voor CT-scans bij laesies kleiner dan één centimeter, maar dit betreft data uit slechts twee primaire studies. Het gebied onder de curve (AUC, area under the curve) is mogelijk iets groter voor MRI met extracellulair contrastmiddel, maar relatief vergelijkbaar met CT-scans. Over het algemeen lijkt het patroon te ontstaan, voor zowel de CT-scan als MRI met extracellulair contrastmiddel, dat laesies moeilijker te classificeren lijken naar mate deze kleiner zijn.

Twee systematische literatuuronderzoeken vergeleken de prestaties van multi-fase CT-scans ten opzichte van MRI met gadoxetaat contrastmiddel (Roberts, 2018; Li, 2019). De geïnccludeerde literatuur in beide systematische literatuuronderzoeken overlapte slechts met één primaire studie. Beide systematische literatuuronderzoeken bevatten ook meta-analyses. Met lage zekerheid, door een risico op vertekening en de heterogeniteit tussen de primaire studies, lijkt MRI met gadoxetaat contrastmiddel een hogere sensitiviteit te kunnen hebben dan de CT-scan en mogelijk een vergelijkbare specificiteit. Het gebied onder de curve (AUC) is mogelijk voor MRI met gadoxetaat wat groter dan voor CT-scans. Ook in deze vergelijking lijkt het patroon te ontstaan dat kleinere laesies door zowel CT-scans als MRI met gadoxetaat contrastmiddelen moeilijker te classificeren lijken dan grotere laesies.

De prestaties van CT en MRI werden in een hypothetisch cohort berekend op verschillende prevalenties van patiënten met een hepatocellulair carcinoom, zie Tabel 2.1.

Tabel 2.1 Classificaties van CT en MRI in een hypothetisch cohort van n=1000 berekend aan de hand van de gerapporteerde algehele gepoolde schatters van de sensitiviteit en specificiteit uit de systematische literatuuronderzoeken (Chen, 2022; Li, 2019; Roberts, 2018). Voor de berekening werd een prevalentie van 30%, 50% en 70% in het hypothetische cohort gebruikt.

<i>Classificatie</i>	Prevalentie: 30%		Prevalentie: 50%		Prevalentie: 70%	
	<i>CT</i>	<i>MRI</i>	<i>CT</i>	<i>MRI</i>	<i>CT</i>	<i>MRI</i>
CT versus MRI (extracellulair contrast)						
- Chen 2022						
<i>Terecht positief</i>	189 (95%CI: 168-207)	231 (95%CI: 210-252)	315 (95%CI: 280-345)	385 (95%CI: 350-420)	441 (95%CI: 392-483)	539 (95%CI: 490-588)
<i>Fout positief</i>	49 (95%CI: 35-105)	42 (95%CI: 14-133)	35 (95%CI: 25-75)	30 (95%CI: 10-95)	21 (95%CI: 15-45)	18 (95%CI: 6-57)
<i>Fout negatief</i>	111 (95%CI: 93-132)	69 (95%CI: 48-90)	185 (95%CI: 155-220)	115 (95%CI: 80-150)	259 (95%CI: 217-308)	161 (95%CI: 112-210)
<i>Terecht negatief</i>	651 (95%CI: 595-665)	658 (95%CI: 567-686)	465 (95%CI: 425-475)	470 (95%CI: 405-490)	279 (95%CI: 255-285)	282 (95%CI: 243-294)
- Roberts 2018						
<i>Terecht positief</i>	183 (95%CI: 162-261)	225 (95%CI: 201-246)	305 (95%CI: 270-435)	375 (95%CI: 335-410)	427 (95%CI: 378-609)	525 (95%CI: 469-574)
<i>Fout positief</i>	91 (95%CI: 42-189)	98 (95%CI: 35-224)	65 (95%CI: 30-135)	70 (95%CI: 25-160)	39 (95%CI: 18-81)	42 (95%CI: 15-96)
<i>Fout negatief</i>	117 (95%CI: 39-138)	75 (95%CI: 54-99)	195 (95%CI: 65-230)	125 (95%CI: 90-165)	273 (95%CI: 91-322)	175 (95%CI: 126-231)
<i>Terecht negatief</i>	609 (95%CI: 511-658)	602 (95%CI: 476-665)	435 (95%CI: 365-470)	430 (95%CI: 340-475)	261 (95%CI: 219-282)	258 (95%CI: 204-285)
CT versus MRI (gadoxetaat contrast)						
- Li 2019						
<i>Terecht positief</i>	204 (95%CI: 153-243)	255 (95%CI: 231-270)	340 (95%CI: 255-405)	425 (95%CI: 385-450)	476 (95%CI: 357-567)	595 (95%CI: 539-630)
<i>Fout positief</i>	56 (95%CI: 28-112)	42 (95%CI: 21-84)	40 (95%CI: 20-80)	30 (95%CI: 15-60)	24 (95%CI: 12-48)	18 (95%CI: 9-36)
<i>Fout negatief</i>	96 (95%CI: 57-147)	45 (95%CI: 30-69)	160 (95%CI: 95-245)	75 (95%CI: 50-115)	224 (95%CI: 133-343)	105 (95%CI: 70-161)

<i>Terecht negatief</i>	644 (95%CI: 588-672)	658 (95%CI: 616-679)	460 (95%CI: 420-480)	470 (95%CI: 440-485)	276 (95%CI: 252-288)	282 (95%CI: 264-291)
- Roberts 2018						
<i>Terecht positief</i>	219 (95%CI: 192-243)	261 (95%CI: 237-279)	365 (95%CI: 320-405)	435 (95%CI: 395-465)	511 (95%CI: 448-567)	609 (95%CI: 553-651)
<i>Fout positief</i>	28 (95%CI: 21-70)	42 (95%CI: 21-70)	20 (95%CI: 15-50)	30 (95%CI: 15-50)	12 (95%CI: 9-30)	18 (95%CI: 9-30)
<i>Fout negatief</i>	81 (95%CI: 57-108)	39 (95%CI: 21-63)	135 (95%CI: 95-180)	65 (95%CI: 35-105)	189 (95%CI: 133-252)	91 (95%CI: 49-147)
<i>Terecht negatief</i>	672 (95%CI: 630-679)	658 (95%CI: 630-679)	480 (95%CI: 450-485)	470 (95%CI: 450-485)	288 (95%CI: 270-291)	282 (95%CI: 270-291)

Twee Cochrane reviews voerden meta-analyses uit voor CT (Nadarevic, 2021) en MRI (Nadarevic, 2022) afzonderlijk voor de detectie van hepatocellulair carcinoom van elke grootte en stadium bij volwassen patiënten met chronische leveraandoeningen, zonder een directe vergelijking tussen de modaliteiten. Voor CT werd een gepoolde sensitiviteit van 0,78 (95%BHI: 0,71 tot 0,83) en een specificiteit van 0,91 (95%BHI: 0,87 tot 0,95) gerapporteerd (Nadarevic, 2021). Voor MRI werd een sensitiviteit van 0,84 (95%BHI: 0,80-0,88) en een specificiteit van 0,94 (95%BHI: 0,90 tot 0,96) gerapporteerd (Nadarevic, 2022). De auteurs in beide Cochrane reviews beoordeelden het vertrouwen in de resultaten als 'laag'. Deze resultaten en beoordelingen lijken in lijn te zijn met de geïncludeerde systematische literatuuronderzoeken die CT en MRI met elkaar direct hebben kunnen vergelijken.

Op basis van de geïncludeerde literatuur zijn er slechts indirecte vergelijkingen te maken voor het type contrastmiddel voor MRI. Bij deze indirecte vergelijking lijkt MRI met gadoxetaatzuur over het algemeen een hogere accuratesse te hebben dan een extracellulair contrast (Chen, 2022; Li, 2019; Roberts, 2018). Door de indirecte vergelijking neemt de zekerheid in het bewijs af en is het moeilijk om op basis van de gerapporteerde accuratesse parameters een uitspraak te doen over welk contrastmiddel de voorkeur geniet. De parameters zouden bijvoorbeeld kunnen variëren door verschillen in de studieopzet, setting en voorgaande testen, of verschillende karakteristieken in de steekproeven. Er is daardoor een directe vergelijking nodig binnen prospectieve cohorten die een case-control opzet vermijden om voor directe data te zorgen. De European Association for the Study of the Liver (EASL) stelt in haar richtlijn dat prospectieve studies met een directe vergelijking lijken te ontbreken (Galle, 2018). De zoekvraag in de huidige module zette CT af tegen MRI, waardoor er niet specifiek gezocht werd naar studies die de MRI-contrastmiddelen head-to-head vergeleken. Er is daardoor geen zekerheid dat er geen prospectieve studies zijn over dit onderwerp, in het bijzonder over eventuele studies die na de EASL richtlijn verschenen zouden kunnen zijn.

Het 'Liver Reporting & Data System (LI-RADS)' is een beknopt systeem ontwikkeld door een multidisciplinair team, te gebruiken bij de standaardisatie van de data-collectie, interpretatie en verslaglegging van bevindingen op leverbeeldvorming (American College of Radiology, 2018; Elmohr, 2021). Dit categorisatie-systeem wordt specifiek toegepast bij patiënten met risicofactoren op het ontwikkelen van een hepatocellulair carcinoom, zoals cirrose, chronische hepatitis B of een voorgeschiedenis met een eerder hepatocellulair carcinoom (American College of Radiology, 2018). Er zijn 2 categorisatie systemen, namelijk

voor CT/MRI en voor contrastechografie. Het algoritme maakt onderscheid in de classificering van onbehandelde observaties zonder pathologisch bewijs bij patiënten met een hoge kans op een hepatocellulair carcinoom (American College of Radiology, 2018; Elmohr, 2021). Het CT/MRI LI-RADS algoritme categoriseert observaties in waarschijnlijkheidsniveaus waarin een hepatocellulair carcinoom aanwezig zou kunnen zijn. Deze variëren van LR-1 (zeker benigne) tot LR-5 (zeker een hepatocellulair carcinoom). Er bestaan ook categorieën voor niet-categoriseerbaar (LR-NC), waarschijnlijk of zeker maligne maar niet noodzakelijk een hepatocellulair carcinoom (LR-M) en een zekere ingroei van de tumor in een ader (LR-TIV). De diagnose is gebaseerd op verschillende combinaties van 5 belangrijke kenmerken en verschillende bijkomstige kenmerken. De hoofdkenmerken zijn: aanwezigheid van verhoogde aankleuring in de arteriële fase (niet ringvormig), non-perifere wash-out, grootte van de laesie, capsulaire aankleuring, en toename in grootte tussen opeenvolgende onderzoeken (>50% groei in <6 maanden). De bijkomstige kenmerken worden opgedeeld in 3 groepen: algemene kenmerken die pleiten voor maligniteit, algemene kenmerken die pleiten voor HCC en algemene kenmerken die pleiten voor benigniteit. Het algoritme én de exacte indeling van de categorieën zijn terug te vinden in de LI-RADS CT/MRI beschrijving, zie hiervoor de meest recente versie op de [website van de American College of Radiology](#).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Het onderzoek met MRI duurt langer dan een CT-scan. Voor MRI is de duur ongeveer 30 minuten, tegenover ongeveer 10 minuten voor een CT-scan. Het voordeel van MRI is dat er geen gebruik wordt gemaakt van ioniserende straling. Het contrastmiddel dat voor MRI's gebruikt wordt is daarnaast ook minder nefrotoxisch in vergelijking met de CT-scan, maar wel belastender voor het milieu. Het is belangrijk dat de beeldvorming een hoge kans op een terecht positieve classificatie heeft wanneer de ziekte daadwerkelijk aanwezig is en daarmee ook weinig fout-negatieve classificaties geeft.

Kosten (middelenbeslag)

Vanuit de geïnccludeerde systematische literatuuronderzoeken in de literatuuranalyse werden er geen gegevens gevonden over de kosten(effectiviteit) voor de vergelijking tussen CT en MRI.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Iedere patiënt heeft mogelijke toegang tot MRI en CT, maar de beschikbaarheid van MRI is eventueel een moeilijkheid. Een MRI duurt langer en is iets duurder dan een CT, maar heeft daarentegen geen ioniserende straling en is minder nefrogeen belastend. Er zijn in deze context geen subgroepen bekend waar andere overwegingen voor zouden gelden met betrekking tot de aanvaardbaarheid en implementatie. Het uitvoeren en interpreteren van een MRI lever is tevens basiskennis voor abdominale radiologen. Het lijkt daarom aannemelijk dat een MRI lever te implementeren is in de praktijk bij voldoende beschikbaarheid van MRI.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Voor de diagnose van HCC bij patiënten met levercirrose lijkt de sensitiviteit van MRI hoger te zijn dan die van CT, met vergelijkbare specificiteit. De sensitiviteit van beeldvorming voor de diagnose van HCC is lager bij kleine laesies (<10mm en 11-20mm). Door de indirecte vergelijking tussen studies die opgenomen zijn in de literatuuranalyse lijkt het verkiezen van een contrastmiddel voor MRI boven een ander contrastmiddel op basis van de accuratesse op dit moment nog onvoldoende onderbouwd te zijn. De kosten van het leverspecifiek contrastmiddel zijn veel hoger dan het extra-cellulair Gadolinium contrastmiddel.

Onderbouwing

Achtergrond

Wanneer er een verdenking op HCC bij een patiënt is wordt er een 4-fasen CT-scan of contrast MRI uitgevoerd om een hepatocellulair carcinoom te detecteren. Zowel CT-scans als MR-beelden zijn zeer goed om de diagnose van een maligne focale leverlaesie te bevestigen. Meestal wordt er eerst een CT uitgevoerd en nadien beeldvorming met MR indien nodig. Een CT-scan is gemakkelijk en overal zeer snel toegankelijk. MR Imaging is uitstekend voor differentiatie, zeker bij problemen.

Conclusies / Summary of Findings

Multiphasic CT versus extracellular contrast-enhanced MRI

Low GRADE	<p>There is a low confidence in the reported sensitivities of CT compared to extracellular contrast-enhanced MRI, however MRI might have a somewhat higher sensitivity than CT in patients with liver cirrhosis suspected of a hepatocellular carcinoma. The sensitivity for both CT and MRI might increase with an increasing lesion size, but certainty decreases with larger confidence intervals.</p> <p><i>Sources: (Roberts, 2018; Chen, 2022)</i></p>
Low GRADE	<p>There is a low confidence in the reported specificities of CT compared to extracellular contrast-enhanced MRI in patients with cirrhosis suspected of a hepatocellular carcinoma. Overall, the specificity of CT might be similar to extracellular contrast-enhanced MRI.</p> <p><i>Sources: (Roberts, 2018; Chen, 2022)</i></p>
- GRADE	<p>No studies were included that reported the positive or negative predictive values of CT compared to extracellular contrast-enhanced MRI in patients with cirrhosis suspected of a hepatocellular carcinoma.</p>
Moderate GRADE	<p>There is a moderate confidence in the reported area under the curve of CT compared to extracellular contrast-enhanced MRI in patients with cirrhosis suspected of a hepatocellular carcinoma. Extracellular contrast-enhanced MRI could have a somewhat larger area under the curve than CT. The area under the curve for both CT and MRI might increase with an increasing lesion size.</p> <p><i>Sources: (Chen, 2022)</i></p>
- GRADE	<p>No studies were included that reported the costs of CT compared to extracellular contrast-enhanced MRI in patients with cirrhosis suspected of a hepatocellular carcinoma.</p>

Multiphasic CT versus gadoxetate enhanced MRI

Low GRADE	<p>There is a low confidence in the reported sensitivities of CT compared to gadoxetate enhanced MRI in patients suspected of a hepatocellular carcinoma. However, MRI might have a somewhat higher sensitivity than CT. Sensitivity may decrease when the lesion is smaller than two centimeters.</p> <p><i>Sources: (Roberts, 2018; Li, 2019)</i></p>
Low GRADE	<p>There is a low confidence in the reported specificities of CT compared to gadoxetate enhanced MRI in patients suspected of a hepatocellular carcinoma. Both MRI and CT might be somewhat comparable.</p> <p><i>Sources: (Roberts, 2018; Li, 2019)</i></p>
- GRADE	<p>No studies were included that reported the positive or negative predictive values of CT compared to gadoxetate enhanced MRI in patients suspected of a hepatocellular carcinoma.</p>
Moderate GRADE	<p>There is a moderate confidence in the reported area under the curve of CT compared to gadoxetate enhanced MRI in patients suspected of a hepatocellular carcinoma. Gadoxetate enhanced MRI could have a somewhat larger area under the curve than CT.</p> <p><i>Sources: (Li, 2019)</i></p>
- GRADE	<p>No studies were included that reported the costs of CT compared to gadoxetate enhanced MRI in patients suspected of a hepatocellular carcinoma.</p>

Samenvatting literatuur

Description of studies

Chen (2022) performed a systematic review and meta-analyses comparing contrast-enhanced CT-scans with extracellular contrast-enhanced MR imaging for diagnosing hepatocellular carcinomas in patients with chronic liver diseases. Studies were searched in Medline (through PubMed), Embase, Web of Science, and the Cochrane Library up to 1/5/'21. Studies were selected when the diagnostic performance of contrast-enhanced CT and of extracellular contrast-enhanced MRI were investigated in an adult population with chronic liver diseases for detecting hepatocellular carcinomas. Furthermore, the studied had to use pathologic evidence or and imaging follow-up (at least 6 months) as a reference standard, the studies could be retrieved, and the study reported head-to-head data sufficiently to construct 2-by-2 tables. Studies were excluded when the diagnostic accuracy of both modalities was not assessed or when no head-to-head comparison was available, were conference abstracts, case reports, commentaries, letters, reviews, meta-analyses, or other types of work. Ten primary studies were included and used for meta-analyses, of which 3 were retrospective and 7 were prospective. Number of patients in the samples ranged from 61 to 422 (% males: 55.8 to 86.7). The prevalence of hepatocellular carcinomas ranged between 32.6% to 76.1% on a per lesion basis. The index

tests were a CT-scan (16, 64, and/or 128 rows, slice thickness ranging between 0.6-5mm (not reported in 2 studies)) and MRI (1.5T and/or 3T, slice thickness between 2 and 5 (not reported in 4 studies), using gadopentetate dimeglumine (=1) / gadodiamide (n=1) / gadobenate dimeglumine (n=2) / gadobenate dimeglutamine (n=1) / gadolinium diethylene triamine pentaacetic acid (n=1) / gadoterate meglumine (n=1) / gadolinium chelates n=1) / gadolinium (n=1) / extracellular contrast (not specified, n=1)). Acquisition time during the arterial phase ranged from 5 to 40 seconds for CT (not reported by 2 studies) and from 10 to 35 seconds for MRI (not reported in 4 studies). For the portal venous phase, this was 60 to 90 seconds with CT (not reported in 2 studies) and 60 to 80 seconds for MRI (not reported by 3 studies). Diagnosis in the primary studies was based on LI-RADS (v2014, v2018), EASL2001/AASLD 2005, or based on arterial hyper-enhancement/wash-out during the portal venous phase. Authors assessed the risk of bias using the QUADAS-2 tool.

Li (2019) included studies about the diagnostic accuracy of Gd-EOB-DPTA-MRI and MDCT for detecting a hepatocellular carcinoma in suspected patients for their systematic review and meta-analysis. The search was performed on 8 January 2019 in PubMed, Embase and the Cochrane Library with the language limited to English. Studies were included when the diagnostic accuracy of MDCT and Gd-EOB-DPTA-MRI was assessed, the study included more than 30 cases, the reference standard was pathology after liver explant / resection / biopsy or was imaging follow-up, when data was available to construct a 2-by-2 table, the design was prospective, and the article was written in English. Studies were excluded when the design was retrospective, when the participant only had a CT or MRI (instead of both), the publication was a letter, systemic evaluation, literature review, comment, animal model, conference abstract, or written in non-English. Eight studies were included. The authors assessed the studies with the QUADAS-2 tool for their risk of bias. The included studies used CT (16/40/64 rows) and MRI (1.5-3T) and diagnosed hepatocellular carcinomas based on the LI-RADS criteria (n=3), arterial hyperenhancement/washout in the portal venous phase (n=4), or any two positive criteria from a set of five (n=1). Number of patients in the studies ranged from 33 to 131 (27 to 85 males per study) and the number of lesions in the studies ranged from 48 to 132. Follow-up was at least six months in all studies. Prevalence in the studies, based on the number hepatocellular carcinomas and number of overall lesions, ranged from 53.6% to 100%.

Roberts (2018) performed a systematic review to assess the performance of multiphasic CT-scans compared to multiphasic MR imaging in patients with cirrhosis suspected of hepatocellular carcinomas. The databases Ovid MEDLINE (including Medline In-Process & Other Non-Indexed Citations), EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, and Scopus were searched up to 27 April 2016. Studies were included when they concerned adults with cirrhosis, patients were suspected of a hepatocellular carcinoma, multiphasic CT was compared to MR imaging with and without extracellular contrast or gadoxetate disodium, and the accuracy of identifying or staging a hepatocellular carcinoma was reported. Studies were excluded when they were non-comparative, reviews, case-reports, or had less than five patients included. Study quality was assessed with the QUADAS-2 tool. Nineteen studies were included for the overall analysis comparing contrast-enhanced CT-scans to MR imaging with and without contrast agents. In the sub-analyses, eight studies compared contrast enhanced CT-scans to gadoxetate enhanced MR imaging and eleven studies compared contrast enhanced CT-scans to MR imaging with extracellular contrast agents. Sample sizes of the

included studies ranged from 11 to 512. Reported mean or median age in the samples ranged from 46.5 to 67 years (age was not reported in three studies), while the number of lesions in the samples ranged from 17 to 254 (not reported in one study).

Results

Multiphasic CT versus extracellular contrast-enhanced MRI

Both Chen (2022) and Roberts (2018) performed a meta-analysis for a head-to-head comparison of CT and extracellular contrast-enhanced MRI in patients with liver disease. Seven primary studies overlapped in the analysis from both systematic reviews (Chen, 2022; Roberts, 2018). Chen (2022) included three additional studies which were not included in Roberts (2018), and Roberts (2018) included four additional studies not included in Chen (2022).

Sensitivity

Chen (2022) reported an overall pooled sensitivity estimate of 0.63 (95%CI: 0.56 to 0.69, I^2 : 81.44%) for CT and 0.77 (95%CI: 0.70 to 0.84, I^2 : 82.03%) for MRI from 10 studies. For lesions smaller than 2cm, the pooled sensitivity from 8 studies was 0.60 (95%CI: 0.53-0.67, I^2 : 62.43%) for CT and 0.69 (95%CI: 0.60 to 0.76, I^2 : 74.74%) for MRI. The sensitivity for lesions larger than 2cm, the pooled sensitivity estimate from 5 studies was 0.79 (95%CI: 0.68 to 0.86, I^2 : 70.44%) for CT and 0.89 (95%CI: 0.78 to 0.95, I^2 : 88.31%) for MRI.

Roberts (2018) reported an overall sensitivity estimate for CT (0.61, 95%CI: 0.54 to 0.87, I^2 : 57.77%) and from MR imaging with extracellular contrast agents (0.75, 95%CI: 0.67 to 0.82, I^2 : 73.67%). For lesions smaller than one centimeter, the pooled sensitivity estimate from 2 studies was 0.48 for CT (95%CI: 0.32 to 0.62, I^2 : 52%) and 0.69 for MRI (95%CI: 0.54 to 0.81, I^2 : 94.6%). The pooled sensitivity estimates increased to 0.64 (95%CI: 0.58-0.70, I^2 : 61.79%) for CT and to 0.70 (95%CI: 0.64 to 0.75, I^2 : 80.4%) for MRI from six studies for lesions between one and two centimeters. For lesions larger than two centimeters (3 studies), the sensitivity estimates further increased to 0.79 for CT (95%CI: 0.70 to 0.86, I^2 : 88.2%) and to 0.88 for MRI (95%CI: 0.80 to 0.93, I^2 : 70.5%).

Specificity

Chen (2022) performed a meta-analysis with 10 studies and reported an overall specificity estimate of 0.93 (95%CI: 0.85 to 0.96, I^2 : 75.79%) for CT and 0.94 (95%CI: 0.81 to 0.98, I^2 : 92.95%) for MRI. The pooled specificity estimate for lesions smaller than 2cm was 0.92 (95%CI: 0.79 to 0.97, I^2 : 82.42%) for CT and 0.94 (95%CI: 0.73 to 0.99, I^2 : 93.14%) for MRI, using 8 studies. The meta-analysis, containing 5 studies, for lesions larger than 2cm showed a pooled specificity of 0.92 (95%CI: 0.83 to 0.96, I^2 : 0%) for CT and 0.93 (95%CI: 0.82 to 0.97, I^2 : 46.96%) for MRI.

Roberts (2018) reported an overall specificity estimate for CT (0.87, 95%CI: 0.73 to 0.94, I^2 : 84.84%) and for MR imaging with extracellular contrast agents (0.86, 95%CI: 0.68 to 0.95, I^2 : 90.04%). For lesions smaller than one centimeter, the pooled specificity estimate from 2 studies was 0.69 for CT (95%CI: 0.51 to 0.83, I^2 : 0%) and 0.46 for MRI (95%CI: 0.29 to 0.63, I^2 : 84.3%). The pooled specificity estimates increased to 0.88 (95%CI: 0.82 to 0.92, I^2 : 90.89%) for CT and to 0.87 (95%CI: 0.81 to 0.91, I^2 : 92.1%) for MRI from six studies for lesions between one and two centimeters. For lesions larger than two centimeters (3 studies), the specificity estimates were 0.90 for CT (95%CI: 0.76 to 0.97, I^2 : 0%) and to 0.87 for MRI (95%CI: 0.73 to 0.96, I^2 : 0%).

Positive predictive value

Not reported.

Negative predictive value

Not reported.

Area under the curve (AUC)

Chen (2022) calculated the AUC for both CT and MRI. The AUC was calculated for overall diagnosis with CT (AUC: 0.80, 95%CI: 0.76 to 0.83), for lesions smaller than 2cm with CT (AUC: 0.72, 95%CI: 0.68 to 0.76), and for lesions larger than 2cm with CT (AUC: 0.93, 95%CI: 0.91 to 0.95). For MRI, the AUC was 0.88 (95%CI: 0.85 to 0.91), 0.79 (95%CI: 0.76 to 0.83), 0.96 (95%CI: 0.94 to 0.98) respectively.

Costs

Not reported.

Multiphasic CT versus gadoxetate enhanced MRI

Both Li (2019) and Roberts (2018) performed head-to-head meta-analyses for CT versus gadoxetate enhanced MRI. One primary study overlapped in the body of evidence in the systematic reviews and was both included by Li (2019) and by Roberts (2018). The remaining studies did not overlap.

Sensitivity

Li (2019) reported a pooled overall sensitivity estimate for CT of 0.68 (95%CI: 0.51 to 0.81) and for MRI 0.85 (95%CI: 0.77 to 0.90). For detecting hepatocellular carcinomas smaller than two centimeters, Li (2019) reported a pooled sensitivity estimate of 0.46 (95%CI: 0.32 to 0.61) for CT and 0.79 (0.67 to 0.87) for MRI. A pooled sensitivity estimate for detecting hepatocellular carcinomas smaller than two centimeters was not provided, however the sensitivities from the individual studies ranged from 0.00 (95%CI: 0.00 to 0.52) to 0.82 (95%CI: 0.65 to 0.93) for CT and from 0.00 (95%CI: 0.00 to 0.52) to 0.84 (95%CI: 0.67 to 0.95) for MRI.

Roberts (2018) found a pooled sensitivity of 0.73 (95%CI: 0.64 to 0.81, I^2 : 76.35%) for CT and 0.87 (95%CI: 0.79 to 0.93, I^2 : 78.12%) for MRI. The sensitivity of CT decreased to 0.68 (95%CI: 0.55 to 0.79, I^2 : 23.2%) and of MRI to 0.76 (95%CI: 0.67 to 0.84, I^2 : 0%) for lesions smaller than 2 centimeters (from 2 studies).

Specificity

Li (2019) found a summary estimate of the overall specificity for CT of 0.92 (95%CI: 0.84 to 0.96) and 0.94 for MRI (95%CI: 0.88 to 0.97). For detecting hepatocellular carcinomas smaller than two centimeters, the summary specificity was 0.93 (95%CI: 0.83 to 0.97) for CT and 0.92 for MRI (95%CI: 0.77 to 0.97). Studies for hepatocellular carcinomas larger than two centimeters were not pooled and specificities ranged from 0.00 (95%CI: 0.00 to 0.84) to 1.00 (95%CI: 0.16 to 1.00) for CT. All three studies reported a specificity of 1.00 for MRI with the lower border of the 95% confidence interval ranging from 0.16 to 0.29.

Roberts (2018) reported a specificity of 0.96 (95%CI: 0.90 to 0.97, I^2 : 80.31%) for CT and 0.94 (95%CI: 0.90 to 0.97, I^2 : 60.07%) for MRI. For lesions smaller than two centimeters, the specificity increased to 0.98 (95%CI: 0.90 to 1.00, I^2 : 13.3%) for CT and to 0.96 (95%CI: 0.87 to 0.99, I^2 : 0%) for MRI from 2 studies.

Positive predictive value

Not reported.

Negative predictive value

Not reported.

Area under the curve

Li (2019) reported the overall AUC of CT (AUC: 0.91, 95%CI: 0.88 to 0.93) and of MRI (AUC: 0.96, 95%CI: 0.94 to 0.97). For lesions smaller than two centimeters, the AUC was 0.82 (95%CI: 0.78 to 0.85) for CT and 0.90 (95%CI: 0.87 to 0.93) for MRI.

Costs

Not reported.

Level of evidence of the literature

Multiphasic CT versus extracellular contrast-enhanced MRI

The level of evidence regarding the outcome measure sensitivity was downgraded by 2 levels because of study limitations (1 level risk of bias: about half of the studies were judged to be at high or unclear risk for introducing bias on the flow and timing domain (including studies with large sample sizes)); conflicting results (1 level for inconsistency: estimates seem to vary with confidence intervals not sufficiently overlapping when eyeballing the forest plots, I^2 indicates heterogeneity); number of included patients (imprecision not downgraded: already downgraded for heterogeneity where the heterogeneity could introduce larger confidence intervals for the pooled estimates); publication bias (not downgraded for publication bias: Chen (2022) suggested there was no publication bias; Roberts (2018) suggested there was publication bias, however we judged their funnel plot to be symmetrical enough) .

The level of evidence regarding the outcome measure specificity was downgraded by 2 levels because of study limitations (1 level risk of bias: about half of the studies were judged to be at high or unclear risk for introducing bias on the flow and timing domain (including studies with large sample sizes)); conflicting results (1 level for inconsistency: estimates seem to vary with confidence intervals not sufficiently overlapping when eyeballing the forest plots, I^2 indicates heterogeneity); number of included patients (imprecision not downgraded: already downgraded for heterogeneity where the heterogeneity could introduce larger confidence intervals for the pooled estimates); publication bias (not downgraded for publication bias: Chen (2022) suggested there was no publication bias; Roberts (2018) suggested there was publication bias, however we judged their funnel plot to be symmetrical enough) .

The level of evidence regarding the outcome measure positive predictive value and negative predictive value could not be graded, since none of the included studies reported these outcomes.

The level of evidence regarding the outcome measure area under the curve was downgraded by 1 level because of study limitations (1 level risk of bias: about half of the studies were judged to be at high or unclear risk for introducing bias on the flow and timing domain (including studies with large sample sizes)); number of included patients; publication bias (not downgraded for publication bias: Chen (2022) suggested there was no publication bias; Roberts (2018) suggested there was publication bias, however we judged their funnel plot to be symmetrical enough).

The level of evidence regarding the outcome measure costs could not be graded since none of the included studies reported this outcome.

Multiphasic CT versus gadoxetate enhanced MRI

The level of evidence regarding the outcome measure sensitivity was downgraded by 2 levels because of study limitations (1 level for risk of bias: Roberts (2018) judged 5/8 studies to have high or unclear risk of bias on patient selection and 4/8 high or unclear risk on flow and timing; Li (2019) judged 2/8 to be high or unclear risk on patient selection and 2/8 high risk on index test; overall there seems to be concerns mostly about patient selection); conflicting results (1 level for inconsistency: eyeballing the plots the estimates seem to vary and the confidence intervals may not overlap sufficiently, the I^2 was considered to be large for the overall analyses (Roberts, 2018 provided the I^2)); number of included patients (imprecision was not downgraded as heterogeneity could have caused the wide intervals); publication bias (not downgraded for publication bias: Roberts (2018) suggested there was publication bias, however we judged their funnel plot to be symmetrical enough. Li (2019) performed the Deek's funnel plot asymmetry test and found no evidence of publication bias).

The level of evidence regarding the outcome measure specificity was downgraded by 2 levels because of study limitations (1 level for risk of bias: Roberts (2018) judged 5/8 studies to have high or unclear risk of bias on patient selection and 4/8 high or unclear risk on flow and timing; Li (2019) judged 2/8 to be high or unclear risk on patient selection and 2/8 high risk on index test; overall there seems to be concerns mostly about patient selection); conflicting results (1 level for inconsistency: eyeballing the plots the estimates seem to vary and the confidence intervals may not overlap sufficiently, the I^2 was considered to be large for the overall analyses (Roberts, 2018 provided the I^2)); number of included patients (imprecision was not downgraded as heterogeneity could have caused the wide intervals); publication bias (not downgraded for publication bias: Roberts (2018) suggested there was publication bias, however we judged their funnel plot to be symmetrical enough. Li (2019) performed the Deek's funnel plot asymmetry test and found no evidence of publication bias).

The level of evidence regarding the outcome measure positive predictive value and negative predictive value could not be graded, since none of the included studies reported these outcomes.

The level of evidence regarding the outcome measure area under the curve was downgraded by 1 level because of study limitations (1 level for risk of bias; Li (2019) judged 2/8 to be high or unclear risk on patient selection, 2/8 high risk on index test. 3/8 unclear on reference test and 2/8 unclear on flow and timing); publication bias (not downgraded for publication bias: Li (2019) performed the Deek's funnel plot asymmetry test and found no evidence of publication bias).

The level of evidence regarding the outcome measure costs could not be graded since none of the included studies reported this outcome.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What is the diagnostic accuracy of a CT-scan (using a scan protocol) compared to MR imaging (using a scan protocol) in patients with a focal liver lesion suspected of a hepatocellular carcinoma?

P: Patients with a focal liver lesion suspected of a hepatocellular carcinoma;

I: CT-scan (using a scan protocol);

C: MR imaging (using a scan protocol);

R: CT or MRI for patients with cirrhosis; histology on biopsy or resected tissue for patients without cirrhosis; or a clinical follow-up of at least 6 months;

O: Sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, area under the curve, costs.

Relevant outcome measures

The guideline development group considered the specificity and positive predictive value as a critical outcome measure for decision making; and the sensitivity, negative predictive value, area under the curve, and costs as an important outcome measure for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 23-06-2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search filtered on systematic reviews resulted in 113 hits. Studies were selected based on the following criteria: all patients in the sample were suspected of a hepatocellular carcinoma, CT-scan was compared head-to-head to MR imaging, the reference standards were 1) histology on biopsies or resected tissue, or 2) CT or MRI findings (in patients with cirrhosis), or 3) a clinical follow-up of at least six months, at least one of the outcomes of interest was reported, the study was a systematic review, it was (at least) deducible which studies were included for a direct head-to-head comparison of CT and MRI. Forty-four studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 41 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and three systematic reviews were included.

Results

Three systematic reviews were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2024

Laatst geautoriseerd : 01-01-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

American College of Radiology. (2018). CT/MRI li-RADS V2018 core - american college of radiology. <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/LI-RADS/LI-RADS-2018-Core.pdf>

Chen X, Li M, Guo R, Liu W, Li J, Zong X, Chen Q, Wang J. The diagnostic performance of contrast-enhanced CT versus extracellular contrast agent-enhanced MRI in detecting hepatocellular carcinoma: direct comparison and a meta-analysis. *Abdom Radiol (NY)*. 2022 Jun;47(6):2057-2070. doi: 10.1007/s00261-022-03484-7. Epub 2022 Mar 21. PMID: 35312822.

Elmohr M, Elsayes KM, Chernyak V. LI-RADS: Review and updates. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2021 Apr 13;17(3):108-112. doi: 10.1002/cld.991. PMID: 33868648; PMCID: PMC8043699.

Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, Schirmacher P, Vilgrain V. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*. 2018 Jul 1;69(1):182-236.

Li J, Wang J, Lei L, Yuan G, He S. The diagnostic performance of gadoxetic acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging and contrast-enhanced multi-detector computed tomography in detecting hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of eight prospective studies. *Eur Radiol*. 2019 Dec;29(12):6519-6528. doi: 10.1007/s00330-019-06294-6. Epub 2019 Jun 27. PMID: 31250172.

Nadarevic T, Giljaca V, Colli A, Fraquelli M, Casazza G, Miletic D, timac D. Computed tomography for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in adults with chronic liver disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Oct 6;10(10):CD013362. doi: 10.1002/14651858.CD013362.pub2. PMID: 34611889; PMCID: PMC8493329.

Nadarevic T, Colli A, Giljaca V, Fraquelli M, Casazza G, Manzotti C, timac D, Miletic D. Magnetic resonance imaging for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in adults with chronic liver disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 May 6;5(5):CD014798. doi: 10.1002/14651858.CD014798.pub2. PMID: 35521901; PMCID: PMC9074390.

Roberts LR, Sirlin CB, Zaiem F, Almasri J, Prokop LJ, Heimbach JK, Murad MH, Mohammed K. Imaging for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2018 Jan;67(1):401-421. doi: 10.1002/hep.29487. Epub 2017 Nov 29. PMID: 28859233.

Biopt pro diagnosi

Uitgangsvraag

Wat is de rol van biopsie pro diagnosi om een hepatocellulair carcinoom te detecteren bij patiënten met of zonder levercirrose?

Aanbeveling

Aanbeveling-1

Verricht geen tumor biopsie bij patiënten met een cirrotische lever verdacht voor een hepatocellulair carcinoom wanneer de laesie op beeldvorming voldoet aan de diagnostische kenmerken voor een hepatocellulair carcinoom (zie ook module CT versus MRI – plus referentie module CT versus MRI).

NB. Overweeg nadere diagnostiek inclusief biopsie bij patiënten met een lage a priori kans voor HCC ondanks karakteristieke imaging, zoals bijvoorbeeld bij vasculaire cirrose/congestie.

Overweeg wel een biopsie nadat in een MDO van een expertisecentrum (referentie SONCOS) is vastgesteld dat daar aanleiding voor is wat betreft de imaging in combinatie met klinische variabelen inclusief biomarkers (onder andere AFP).

Bespreek individuele overwegingen en voorkeuren ten behoeve van het besluit om wel of niet te biopsieren met de patiënt, afhankelijk van behandelwens en behandelopties.

Aanbeveling-2

Verricht een tumor biopsie ter bevestiging van de diagnose bij patiënten met een niet-cirrotische lever verdacht op een hepatocellulair carcinoom, indien dit behandelconsequenties heeft.

Bespreek de beeldvorming, samen met de histologie, in een multidisciplinair overleg in een gespecialiseerd centrum.

Bespreek individuele overwegingen en patiëntvoorkeuren ten behoeve van het besluit om wel of niet te biopsieren met de patiënt, afhankelijk van behandelwens en behandelopties.

Aanbeveling-3

Vermeld als klinisch aanvrager bij levertumoren de volgende items op het pathologie-aanvraagformulier:

- Aard van de resectie/type operatie.
- Mee geresecteerde structuren/organen (eventueel met markering).
- Lokalisatie tumor.
- Eventuele voorbehandeling (RFA, SIRT, TACE, TARE, anders).

Relevante voorgeschiedenis (incl. onderliggend leverlijden)

Aanbeveling-4

Algemeen Pathologie

Gebruik zoveel mogelijk een standaardverslag; als mogelijk en beschikbaar, met gebruik van de PALGA Protocolmodule (PPM).

Vermeld voor een oncologische resectie van een hepatocellulair carcinoom de volgende aanvullende items in het pathologie verslag, waar van toepassing:

- *tumorgrootte (de maximale diameter van de grootste nodus);*
- *aantal en afmetingen overige tumorhaarden en indien van toepassing aanwezigheid satelietnodi, bij voorbehandelde noduli ihkv LTx ook diameter van het vitale tumor component vermelden;*
- *differentiatiegraad (advies; volgens WHO 2019);*
- *status resectiemarge;*
- *aan- of afwezigheid van vaso-invasieve groei;*
- *indien aanwezig kapseldoorbraak;*
- *status lymfeklieren, indien aanwezig;*
- *subtype HCC, if unequivocal (WHO 5^e ed) in het bijzonder macrotrabeculaire groei, indien aanwezig (>50% van de tumor met > 6 cellagen trabekeldikte) of (immunohistochemisch geïdentificeerd) progenitor karakteristieken (geassocieerd met slechtere prognose).*

Vermeld bij biopt:

- *indien aanwezig vaso-invasieve groei vermelden;*
- *het vermelden van een differentiatiegraad op biopsiemateriaal wordt niet aanbevolen (sampling- en representativiteitsprobleem), tenzij een weinig gedifferentieerd component herkenbaar is;*
- *op biopten kan eveneens het omringend leverweefsel worden beoordeeld indien dit aanwezig (cave representativiteit leverweefsel naast tumor) of separaat gebiopteerd is;*
- *subtype HCC, if unequivocal (WHO 5) in het bijzonder macrotrabeculaire groei, indien aanwezig (ten minste 1 focus > 6 cellagen trabekeldikte) of progenitor karakteristieken (geassocieerd met slechtere prognose).*

Overweeg, gezien de lage incidentie en de potentiële heterogeniteit in morfologie en subtypering van levertumoren, de diagnostiek in samenspraak met gespecialiseerde centra te verrichten. Hierbij kan paneldiagnostiek worden overwogen.

- NB 1. Radicaliteit, inclusief R-status (conform de definities ICCR): R0 = geen residuale tumor (marge ≥ 1 mm), R1 = microscopische residuale tumor (marge < 1 mm), R2 macroscopische residuale tumor (R-2 is een klinische diagnose, gesteund door pathologisch onderzoek van de marge aan de patiënt zijde, met andere woorden dit kan alleen de chirurg interpreteren).
- NB 2. Er wordt geadviseerd in de conclusie van het pathologieverslag een beoordeling te vermelden van het omringende leverweefsel (op maximale afstand van de tumor, advies op t.m. afstand > 2 cm indien mogelijk) in termen van gradering en stadiering (ontstekingsactiviteit, mate van steatose en mate van fibrose) in relatie tot het onderliggend lijden.

Indien geen maligniteit kan worden aangetoond:

Als er in resectiepreparaat of biopt geen (vitale) maligniteit kan worden aangetoond (na uitgebreid/volledig insluiten relevant gebied), dan moeten de overige gevonden afwijkingen in het verslag worden vermeld

(inclusief beoordeling status leverparenchym, therapie-effecten, reactieve veranderingen en evt alternatieve verklaringen voor klinisch waargenomen haardvormige afwijzing).

T-stadium

- T1a Solitaire tumor ≤ 2 cm met/zonder vaso-invasie
- T1b Solitaire tumor > 2 cm zonder vaso-invasie
- T2 Solitaire tumor > 2 cm of meerdere tumoren (waarbij geen van de separate laesies > 5 cm meet)
- T3 Multipiele tumoren met ten minste een laesie > 5 cm
- T4 Tumor(en) met ingroei in vena porta/vena hepatica en/of directe ingroei in andere organen (inclusief diafragma). NB Ingroei galblaas en viscerale peritoneum zijn hierbij niet bedoeld.

N-stadium

- Nx regionale lymfeklieren zijn niet beoordeelbaar
- N0 Geen regionale lymfekliermetastasen
- N1 Regionale lymfekliermetastasen aanwezig

M-stadium

- M0 Geen metastasen op afstand
- M1 *Wel metastasen op afstand*

Overwegingen

Uit de 40 potentieel relevante artikelen, die met de zoekvraag werden geïdentificeerd, konden voor deze richtlijnmodule geen relevante systematische literatuuronderzoeken of studies worden geïnccludeerd die voldeden aan de vooraf gedefinieerde zoekvraag en selectiecriteria. Eén van de geïdentificeerde en gepubliceerde systematisch literatuuronderzoeken (Roberts, 2018) bevatte een onderzoeksvraag over de inzet van biopsie (versus herhaaldelijke beeldvorming) bij een niet te classificeren nodus 'indeterminate nodule' op beeldvorming met CT, MRI of CEUS. De plaats van de inzet van biopsie in de work-up wijkt in de vraag van Roberts (2018) enigszins af van de zoekvraag in deze richtlijnmodule. In deze richtlijnmodule was de vraag of biopsie ingezet zou kunnen ten opzichte van beeldvorming met MRI of CT. Roberts (2018) zocht naar studies waar biopsie werd ingezet na een niet te classificeren nodus op CT, MRI, of CEUS beeld. De literatuur over de inzet van biopsie als index test ten opzichte van beeldvorming middels MRI of CT als vergelijkende testen bij patiënten verdacht van een hepatocellulair carcinoom lijkt daarmee zeer schaars tot non-existent, als het gaat om een vergelijking tussen biopsie en imaging voor diagnostiek levertumoren met als referentie ('gouden standaard') klinische follow-up en/of resectie.

Internationale richtlijnen van de American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) (Marrero, 2018), de European Association for the Study of the Liver (EASL) (EASL, 2018), en de European Society for Medical Oncology (ESMO) (Vogel, 2018) beschrijven de rol van het biopsie in de diagnosestelling bij patiënten verdacht van hepatocellulair carcinomen.

Met betrekking tot patiënten met cirrotische levers, geeft de richtlijn van de EASL (2018) aan dat in LI-RADS

categorieën die een hepatocellulair carcinoom niet uitsluiten (dat wil zeggen LR-2, LR-3, en LR-4) een biopsie van (ten minste) de grootste, dominante nodus uitgevoerd zou moeten worden. De EASL beschrijft ook het risico op vals negatieve uitslagen ('sampling error') bij biopten van kleine laesies, met name bij nodi <2 cm. De genoemde risico's van een biopt van een levertumor zijn bloedingen en entmetastasen, maar deze zijn volgens de EASL behandelbaar en komen niet vaak voor; max 1,4 % voor majeure bloeding en 0-2% voor entmetastasen (Boyum, 2019; Szpakowski, 2017; Huang, 1996; Maturen, 2006). Deze risico's zouden over het algemeen geen reden zijn om niet te bioteren (EASL, 2018). De EASL-richtlijn stelt dat een biopsie geïndiceerd is wanneer beeldvorming onduidelijk blijft bij patiënten met cirrose en vooral bij laesies kleiner dan twee centimeter (<2 cm). Ook wordt genoemd dat een biopsie van de laesie overwogen kan worden wanneer een hogere mate van zekerheid noodzakelijk is, zelfs wanneer aan de klassieke diagnostische parameters bij beeldvorming zijn voldaan. Het gepresenteerde diagnostische algoritme voor patiënten met cirrose in de EASL (2018) plaatst het gebruik van een biopsie bij een nodus groter dan één centimeter ná negatieve uitslagen voor een hepatocellulair carcinoom van twee beeldvormende modaliteiten (dat wil zeggen multifasische CT met contrastmiddel, multifasische MRI met contrastmiddel, en MRI met gadolinium contrast). Er wordt onderbouwd dat de meerderheid van de nodi die kleiner zijn dan één centimeter veelal niet maligne blijken te zijn, en daarbij het afnemen van een biopt bij dergelijke kleine nodi grote kans geeft op sampling error (EASL, 2018). Het diagnostisch rendement is afhankelijk van de locatie van de laesie, differentiatie en de grootte van de nodus. Ook zijn de expertise van de biopteur en de patholoog van belang (EASL, 2018). In een eerdere prospectieve studie werd een positief biopt beschreven in 60% van levertumoren kleiner dan 2 cm (Forner, 2008). Herhaalde biopsie wordt door de EASL ondanks de lage evidentie sterk aanbevolen wanneer er onduidelijke bevindingen zijn, er discordante bevindingen zijn, of in het geval van een groei of verandering in het contrast-patroon tijdens de follow-up en de beeldvorming nog niet positief is voor een hepatocellulair carcinoom (EASL, 2018).

Met betrekking tot patiënten met niet-cirrotische levers acht de EASL dat alléén beeldvorming onvoldoende is en wordt dus een biopt geadviseerd. Ook bij patiënten waarbij onduidelijkheid bestaat over de aanwezigheid van cirrose zou de diagnostiek uitgevoerd moeten worden alsof er geen cirrose aanwezig is (EASL, 2018).

De richtlijn van de AASDL (Marrero, 2018) geeft met een zeer lage zekerheid een zwakke aanbeveling dat follow-up beeldvorming, beeldvorming met een alternatieve modaliteit of contrastmiddel, of biopsie toegepast zou kunnen worden bij patiënten met cirrose én een niet te classificeren nodus op beeldvorming zonder één van deze opties boven de anderen te kunnen aanbevelen. Met een zwakke aanbeveling en een zeer lage zekerheid stelt de AASDL (Marrero, 2018) voor om het biopt niet routinematig in te zetten bij elke niet te classificeren nodus. In de AASDL (Marrero, 2018) richtlijn wordt geschreven dat biopsie nodig kan zijn en het potentieel heeft een vroege diagnose te kunnen stellen, maar dat er ook risico bestaat op bloedingen en uitzaaiing/entmetastase. Ook bestaat er het risico dat een negatief resultaat toegekend kan worden aan een niet-representatief weefselmonster van de nodus, i.e. sampling error (Marrero, 2018). Er kan volgens de AASDL (Marrero, 2018) overwogen worden om een leverbiopt uit te voeren bij patiënten met een atypisch beeld voor hepatocellulair carcinomen op beeldvorming met contrastmiddel (LI-RADS 4), of bij patiënten met LI-RADS M laesie (c.q. maligniteit) om de precieze diagnose te stellen. Er wordt ten slotte gesteld dat de diagnose van een hepatocellulair carcinoom bij patiënten zonder cirrose niet zonder biopt kan worden gesteld (Marrero, 2018).

De richtlijn van de ESMO (European Society for Medical Oncology; Vogel, 2018) geeft aan dat een tweede biopsie, een andere beeldvormende modaliteit met contrastmiddel of een resectie van de laesie overwogen kan worden indien de eerste tumor biopsie geen focale laesie lijkt aan te tonen. Een tweede biopsie of een resectie zou overwogen kunnen worden bij patiënten met die in aanmerking komen voor een resectie met een acceptabel risico op morbiditeit en mortaliteit (Vogel, 2018). De ESMO-richtlijn stelt dat het belangrijk is om een gecombineerd hepatocellulair carcinoom met cholangiocarcinoom te onderscheiden van hepatocellulair carcinoom vanwege de potentiële verschillen in therapeutische opties. De richtlijn geeft aan dat gemengde tumordifferentiatiekenmerken bij een biopsie wellicht niet zichtbaar zouden kunnen zijn (Vogel, 2018). Daarnaast zijn in zeer gedifferentieerde hepatocellulair carcinomen tekenen van maligniteit, zoals interstitiële of vasculaire invasie, veelal niet te detecteren via een biopsie volgens de richtlijn (Vogel, 2018). Ook de ESMO-richtlijn stelt dat de risico's van een biopsie (dat wil zeggen bloedingen en uitzaaiingen) niet vaak vóórkomen, behandelbaar zijn en dat dit het ziekteverloop en de algehele overleving niet beïnvloedt. De risico's zouden daarom geen reden moeten zijn om een diagnostisch biopsie te ontzeggen volgens de ESMO (Vogel, 2018).

Samenvattend is een directe vergelijking tussen de diagnostische waarde van een biopsie ten opzichte van imaging dus niet mogelijk op basis van de literatuur met als referentietest ('gouden standaard') een klinische follow-up en/of resectie. De indicatie voor biopsie en eventueel resectie zal per patiënt afhangen van de context bij patiënten met cirrose: ontbreken kenmerkende beeldvorming, mate van verdenking, onzekerheid diagnose, grootte en locatie van de laesie. Voor niet-cirrotische levers is alléén beeldvorming niet voldoende en wordt dus een biopsie geadviseerd. Voornoemde overwegingen kunnen per patiënt in het MDO worden besproken en gewogen.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Het belangrijkste doel van het verrichten van een tumor biopsie is meer zekerheid te krijgen over de diagnose. De belangrijkste voordelen van een biopsie voor de patiënt zijn 1) zekerheid over de diagnose; 2) meer duidelijkheid omtrent de prognose; 3) ten behoeve van de verdere behandeling, o.a. biopsie wenselijk respectievelijk vereist bij systeemtherapie en transplantatie bij non-cirrose. De belangrijkste nadelen van een biopsie voor de patiënt zijn 1) het betreft een belastende interventie (punctie met dagopname); 2) er is een risico op complicaties 3) er is een risico dat de biopsie geen diagnose oplevert of dat de punctie niet mogelijk blijkt.

Waarden en voorkeuren van de patiënt dienen te worden besproken. Het is een individuele afweging of de patiënt de nadelen van het biopsie tegen de voordelen vindt opwegen. Indien een biopsie geen verdere consequenties heeft voor de behandeling kan hiervan in overleg met de patiënt worden afgezien.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De indicatie voor biopsie en eventueel resectie zal per patiënt afhangen van de context bij patiënten met cirrose: ontbreken kenmerkende beeldvorming, mate van verdenking, onzekerheid diagnose, grootte en locatie van de laesie. Voor niet-cirrotische levers is alléén beeldvorming niet voldoende en wordt dus een biopsie geadviseerd. Voornoemde overwegingen kunnen per patiënt in het multidisciplinair overleg (MDO) worden besproken en gewogen.

Er is aangetoond dat de diagnostiek, inclusief classificerende diagnose en subclassificatie van levertumoren erg lastig kan zijn en afhankelijk is van exposure en expertise. Torbenson (2019) toonde aan dat van de leverconsulten met betrekking tot levertumoren in consultverslag in 43% van de gevallen een concordante uitslag werd gerapporteerd, dat in 37% van de gevallen een meer specifieke diagnose kon worden gegeven en dat 17% van de inzendingen discordant was met betrekking tot initiële uitslag (ten aanzien van digniteit, in casu mate van zekerheid van goed- of kwaadaardigheid) (Torbenson, 2019). Een deel van de verschillen en/of aanvullingen met betrekking tot subtypering, kunnen worden verklaard door meer aanvullend onderzoek, beschikbaar in gespecialiseerde centra (Paterson, 2016; Rosmalen, 2021).

De werkgroep is derhalve van mening dat overwogen dient te worden de diagnostiek in samenspraak met gespecialiseerde centra (zie [SONCOS normeringsrapport](#)) te verrichten. Dit is van belang gezien de relatief lage incidentie van levertumoren en de complexe diagnostiek, met name in de differentiaaldiagnose van goed gedifferentieerde levertumoren, en ook in het licht van mogelijk gespecialiseerd aanvullend moleculair onderzoek en immuunhistochemische kleuringen. Hierbij kan paneldiagnostiek worden overwogen.

Rationale van aanbeveling 1

Een directe vergelijking tussen de diagnostische waarde van een biopt ten opzichte van imaging is niet mogelijk op basis van de literatuur met als referentietest ('gouden standaard') een klinische follow-up en/of resectie. De indicatie voor biopt en eventueel resectie zal per patiënt afhangen van de context bij patiënten met cirrose: ontbreken kenmerkende beeldvorming, mate van verdenking, onzekerheid diagnose, grootte en locatie van de laesie.

Rationale van aanbeveling 2

Een directe vergelijking tussen de diagnostische waarde van een biopt ten opzichte van imaging is niet mogelijk op basis van de literatuur met als referentietest ('gouden standaard') een klinische follow-up en/of resectie. Voor niet-cirrotische levers is alléén beeldvorming niet voldoende en wordt dus een biopt geadviseerd. Voornoemde overwegingen kunnen per patiënt in het MDO worden besproken en gewogen.

Rationale van aanbeveling 3

Om adequaat een biopt of resectiepreparaat te kunnen beoordelen, en resectiepreparaat te oriënteren en uit te kunnen snijden is het van belang dat adequate klinische info wordt verstrekt en waar van toepassing markeringen worden geplaatst en toegelicht.

Als wordt overgegaan tot biopt en/of resectie volgt hieronder een beschrijving van de bewerking van het weefsel voor optimaal diagnostisch, therapeutisch en prognostisch rendement.

Bewerking weefsel na afname biopt en/of resectie

Doel van het pathologieverslag

Het Pathologieverslag bevat essentiële items, die van belang zijn voor behandeling, stadiering en prognose, zoals de tumorkenmerken: grootte, differentiatiegraad, groeiwijze, angioinvasie, radicaliteit, subtype tumor et cetera. Ook de aanwezigheid van positieve lymfeklieren en de status/mate van fibrose (gecomplementeerd door histochemische kleuringen bijvoorbeeld Sirius Rood, trichroom Masson) en steatose van het omringende leverparenchym hebben prognostische waarde (Serenari, 2020; Wang 2022, Mauro, 2022).

Eventueel consult/second opinion van een expertise centrum of van het leverpanel (Dutch Liver Pathology Panel; dlpp.nl) kan worden overwogen, inclusief voor specialistische kleuringen en NGS, alwaar van toepassing.

Geprotocolleerde verslaglegging

Het is aangetoond voor verschillende tumortypes dat geprotocolleerde verslaglegging leidt tot completere verslagen (Sluijter, 2016). De inzet is om met de in gebruik name van deze richtlijn, in samenwerking met Stichting PALGA (Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief), een protocol te ontwikkelen voor synoptische rapportage van het hepatocellulair carcinoom.

Te vermelden items

In het pathologieverslag moeten ten minste alle items worden genoemd die nodig zijn voor het bepalen van het TNM-stadium (TNM8). Voor de status van relevante resectievlak(ken) worden de definities gevolgd van de ICCR (International Collaboration on Cancer Reporting, iccr-cancer.org): R0 = geen residuale tumor (marge \geq 1 mm), R1 = microscopische residuale tumor (marge < 1 mm), R2 macroscopische residuale tumor.

Bewerken van het preparaat

Voor het uitsnijden van leverresectiepreparaten is het belangrijk om zowel de laesie als het omringende leverparenchym te onderzoeken. Voor de beoordeling van de niet-tumoreuze lever wordt geadviseerd om op zo groot mogelijke afstand van de tumor (liefst t.m. > 2 cm afstand) een coupe uit te nemen (om 'druk-effecten' van de tumor op het omringende leverweefsel te vermijden bij de beoordeling van de ernst onderliggend leverlijden).

In een (pre-)cirrhotische lever is het van belang om uit alle haarden te sampelen, die zich onderscheiden in termen van grootte, kleur en aspect voor de diagnostiek van foci van dysplasie en (vroeg) HCC.

Als de tumor < 2 cm is, wordt deze geheel ingesloten, met voor grotere tumoren 1 extra coupe per centimeter, waarbij het van belang is uit de gebieden te sampelen met verschillend/onderscheidend aspect. Coupes van de overgang tumor-omringend leverweefsel zijn van belang voor detectie van eventuele (micro)angioinvasie. De aanwezigheid van satellitose is geassocieerd met een hoger risico op recurrence. De WHO (5th ed) definieert satellitose als lesie(s) < 2 cm, aanwezig binnen 2 cm van een grotere, dominante nodus. Het aantal tumoren en de grootte van tumoren zijn prognostisch van belang bij HCC. Hoe groter het HCC, hoe meer kans op vaso-invasie en dedifferentiatie (Burt, 2020; WHO, 2019; TNM 8/Mauro, 2022).

Microscopische verslaglegging

Verschiedende subtypes HCC zijn beschreven met soms onderscheidende morfologische en/of immuunhistochemische en/of moleculaire karakteristieken: steatohepatitisch HCC, heldercellig HCC, macrotrabeculair groeiend HCC (*geassocieerd met slechtere prognose*), scirrhous HCC, chomophoob HCC, fibrolamellair HCC (*with DNAJB1-PRKACA fusion*), neutrophil-rich and lymphocyte-rich HCC, progenitor HCC en gecombineerd hepatocellulair carcinoom-cholangiocarcinoom. Op dit moment heeft het subtyperen van HCC, inclusief moleculaire subtypes, nog geen eenduidige impact op klinisch beleid, behalve voor FL-HCC,

vaak uitgesloten bij klinische trials en mengtumoren HCC-CC, die volgens CCA, danwel HCC protocollen worden behandeld, afhankelijk van dominante component (EASL, 2018; WHO, 2019; Montiri, 2022; Ziol, 2018; Calderaro 2017/2019,; Nault, 2013; Villanueva, 2011; Miltiadous, 2015).

De histologische diagnose van levertumoren wordt primair op basis van morfologie gesteld, conform de WHO criteria (WHO, 2019). In de differentiaal diagnose tussen dysplasie en HCC kan het nodig zijn aanvullend immunohistochemisch onderzoek te doen met aanvullende kleuringen voor Glypican3 (GPC3), Heat Shock Protein 70 (HSP70) en glutamine synthetase (GS). Als twee van de drie markers positief zijn heeft dat 70% sensitiviteit en 100% specificiteit voor HCC (Sciara, 2016). Ook kan mutatie analyse voor 'human telomerase reverse transcription' (hTERT) helpen om maligne transformatie te detecteren of mutaties voor beta-catenin, met name exon 3, die geassocieerd zijn met hoge kans op maligne ontaarding (Calderaro, 2017/2019; Ziol, 2018; Bioulac-Sage, 2017; EASL, 2016).

Voor aanvullend immunohistochemisch onderzoek in de differentiaaldiagnose tussen HCC en metastasen van onbekende primaire tumoren, wordt verwezen naar de richtlijn 'Primaire tumor onbekend'.

Overwegingen

Er kan worden overwogen aanvullende kleuringen te doen voor de detectie van progenitorcel karakteristieken, zoals keratine 19. In diverse studies is keratine 19 positiviteit geassocieerd met een slechtere prognose (EASL, 2018).

In de differentiaal diagnose tussen dysplasie en HCC kan het nodig zijn aanvullend immunohistochemisch onderzoek te doen met aanvullende kleuringen voor Glypican3 (GPC3), Heat Shock Protein 70 (HSP70) en glutamine synthetase (GS), zie ook de aanbevelingen uit de AASLD-richtlijn 2019 (Marrero, 2018) en EASL-richtlijn 2018 (EASL, 2018).

Rationale van aanbeveling 4

Het Pathologieverslag van resectiepreparaten van maligne levertumoren, in casu hepatocellulair carcinoom, bevat essentiële items, die van prognostische betekenis zijn voor de patiënt en bepalend kunnen zijn voor het postoperatieve beleid. Het is van belang alle relevante parameters te identificeren en te benoemen in het verslag.

In het verslag moeten ten minste alle items worden genoemd die nodig zijn voor het bepalen van het TNM stadium. Daarnaast zijn moeten ook altijd de relevante prognostische parameters worden genoemd als daar zijn: perineurale groei, vaso-invasie, differentiatiegraad tumor, groeiwijze tumor, necrose/therapie effect bij voorbehandelde laesies, precursorlesies, onderliggend leverlijden. De radicaliteit van de resectie/resectiemarge is ook een belangrijke prognostische parameter.

Onderbouwing

Achtergrond

Niet-invasieve diagnostiek middels imaging (CT/MRI/CEUS) van hepatocellulair carcinoom bij bekende levercirrose heeft een relatief hoge specificiteit, zeker voor grotere tumoren. Voor kleinere laesies (< 2 cm) is

beeldvormende diagnostiek in principe minder/ niet specifiek, evenals in de context van non-cirrose (waarbij ook alternatieve laesies moeten worden overwogen als bv hepatocellulair adenoom (HCA), hypervasculaire metastasen etc.). Het bioteren van kleinere laesies gaat echter gepaard met grotere kans op sampling error, omdat laesies moeilijker zijn aan te prikken, waardoor weefsel vaker niet representatief is.

Daarom wordt bij deze zoekvraag voor het stellen van de diagnose hepatocellulair carcinoom uitgegaan van een 'gouden standaard' op basis van klinische follow-up en/of een resectiepreparaat.

Conclusies / Summary of Findings

- GRADE	Conclusions could not be drawn and GRADE was not performed, since no systematic reviews or studies were included in the analysis of the literature that matched the predefined PICRO.
-------------------	---

Samenvatting literatuur

Description of studies

No systematic reviews or studies were included in the analysis of the literature that matched the predefined PICRO.

Results

No systematic reviews or studies were included in the analysis of the literature that matched the predefined PICRO.

Level of evidence of the literature

GRADE was not performed, since no systematic reviews or studies were included in the analysis of the literature that matched the predefined PICRO.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What is the diagnostic accuracy of a biopsy pro diagnosi compared to imaging modalities (MRI or CT) to detect a hepatocellular carcinoma in patients with or without cirrhosis/liver disease, with pathology on resected material (for resectable patients) or a clinical follow-up (for unresectable lesions) as a reference?

P: Patients suspected of a hepatocellular carcinoma with or without cirrhosis or liver disease;

I: Biopsy of the tumor/lesion (to detect a hepatocellular carcinoma pro diagnosi)

C: Imaging with MRI or CT;

R: Pathological assessment on resected material (for lesions which are resectable) or clinical follow-up (for lesions who are non resectable);

O: Sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, area under the curve.

Relevant outcome measures

The guideline development group considered unequivocal diagnosis of hepatocellular carcinoma (HCC) as a critical outcome measure for decision making; and suspicion of HCC as an important outcome measure for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched for systematic reviews with relevant search terms until 27 June 2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 199 hits. Studies were selected based on the following criteria: patients were suspected of having a hepatocellular carcinoma (with or without cirrhosis or liver disease), biopsy was used as an index test to diagnose a hepatocellular carcinoma, biopsy was compared with a imaging (MRI or CT) as a comparator test, pathology on resected material (for resectable lesions) or a clinical follow-up (for unresectable lesions) was used as a reference standard, and at least one outcome of interest was reported or could be calculated from the presented data. Forty systematic reviews were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, all systematic reviews were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods).

Results

No systematic reviews or studies were included in the analysis of the literature that matched the predefined PICRO.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2024

Laatst geautoriseerd : 01-01-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Bioulac-Sage P, Sempoux C, Balabaud C. Hepatocellular adenoma: Classification, variants and clinical relevance. Semin Diagn Pathol 2017;34:112-125.
- Boyum JH, Atwell TD, Schmit GD, Poterucha JJ, Schleck CD, Harmsen WS, Kamath PS. Incidence and Risk Factors for Adverse Events Related to Image-Guided Liver Biopsy. Mayo Clin Proc. 2016 Mar;91(3):329-35
- Brierley JD, Gospodarowicz MK and Wittekind C (eds) (2016). TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition, Wiley-Blackwell.
- Burt AD, Alves V, Clouston AD, Guido M, Hübscher SG, Kakar S, Ng IO, Nyun Park Y, Reeves HL, Wyatt J, Yeh MM, Washington MK (2020). Intrahepatic Cholangiocarcinoma, Perihilar Cholangiocarcinoma and Hepatocellular Carcinoma Histopathology Reporting Guide. International Collaboration on Cancer Reporting; Sydney, Australia. ISBN: 978-1-922324-09-2.
- Calderaro J, Ziol M, Paradis V, Zucman-Rossi J. Molecular and histological correlations in liver cancer. J Hepatol. 2019 Sep;71(3):616-630. doi: 10.1016/j.jhep.2019.06.001. Epub 2019 Jun 10. PMID: 31195064.
- Clinical EASL. Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. J Hepatol 2016;65:386398.
- European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the

Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018 Jul;69(1):182-236. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019. Epub 2018 Apr 5. Erratum in: *J Hepatol.* 2019 Apr;70(4):817. PMID: 29628281.

Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Sole M, Ayuso JR, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008;47:97-104.

Huang GT, Sheu JC, Yang PM, Lee HS, Wang TH, Chen DS. Ultrasound-guided cutting biopsy for the diagnosis of hepatocellular carcinoma--a study based on 420 patients. *J Hepatol.* 1996;25(3):334-8.

Jun-Cheng Wang, Jing-Yu Hou, Jian-Cong Chen, Cai-Ling Xiang, Xian-Hai Mao, Bing Yang, Qiang Li, Qing-Bo Liu, Jinbin Chen, Zhi-Wei Ye, Wei Peng, Xu-Qi Sun, Min-Shan Chen, Qun-Fang Zhou, Yao-Jun Zhang. Development and validation of prognostic nomograms for single large and huge hepatocellular carcinoma after curative resection. *Eur J Cancer* . 2021 Sep;155:85-96. doi: 10.1016/j.ejca.2021.07.009. Epub 2021 Aug 6.

Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, Roberts LR, Heimbach JK. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018 Aug;68(2):723-750. doi: 10.1002/hep.29913. PMID: 29624699.

Maturen KE, Nghiem HV, Marrero JA, Hussain HK, Higgins EG, Fox GA, et al. Lack of tumor seeding of hepatocellular carcinoma after percutaneous needle biopsy using coaxial cutting needle technique. *AJR Am J Roentgenol.* 2006; Nov 187(5):1184-7.

Mauro E, Forner A. Barcelona Clinic Liver Cancer 2022 update: Linking prognosis prediction and evidence-based treatment recommendation with multidisciplinary clinical decision-making. *Liver Int.* 2022 Mar;42(3):488-491

Miltiadous O, Sia D, Hoshida Y, Fiel MI, Harrington AN, Thung SN, et al. Progenitor cell markers predict outcome of patients with hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria undergoing liver transplantation. *J Hepatol* 2015;63:1368-1377.

Montironi C, Castet F, Haber PK, Pinyol R, Torres-Martin M, Torrens L, Mesropian A, Wang H, Puigvehi M, Maeda M, Leow WQ, Harrod E, Taik P, Chinburen J, Taivanbaatar E, Chinbold E, Solé Arqués M, Donovan M, Thung S, Neely J, Mazzaferro V, Anderson J, Roayaie S, Schwartz M, Villanueva A, Friedman SL, Uzilov A, Sia D, Llovet JM. Inflamed and non-inflamed classes of HCC: a revised immunogenomic classification. *Gut.* 2022 Feb 23;gutjnl-2021-325918. doi: 10.1136/gutjnl-2021-325918

Nault J-C, De Reyniès A, Villanueva A, Calderaro J, Rebouissou S, Couchy G, et al. A hepatocellular carcinoma 5-gene score associated with survival of patients after liver resection. *Gastroenterology* 2013;145:176-187.

Paterson AL, Allison ME, Brais R, Davies SE. Any value in a specialist review of liver biopsies? Conclusions of a 4-year review. *Histopathology.* 2016 Aug;69(2):315-21

van Rosmalen BV, Furumaya A, Klompenhouwer AJ, Tushuizen ME, Braat AE, Reintjes RJ, Ligthart MAP, Haring MPD, de Meijer VE, van Voorthuizen T, Takkenberg RB, Dejong CHC, de Man RA, IJzermans JNM, Doukas M, van Gulik TM, Verheij J; Dutch Benign Liver Tumor Group and the PALGA group. Hepatocellular adenoma in men: A nationwide assessment of pathology and correlation with clinical course. *Liver Int.* 2021 Oct;41(10):2474-2484

Sciarra A, Di Tommaso L, Nakano M et al. Morphophenotypic changes in human multistep hepatocarcinogenesis with translational implications. *J Hepatol* 2016; 64: 87-93.

Serenari M, Han KH, Ravaioli F, Kim SU, Cucchetti A, Han DH, Odaldi F, Ravaioli M, Festi D, Pinna AD, Cescon M. A nomogram based on liver stiffness predicts postoperative complications in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2020 Oct;73(4):855-862. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.032. Epub 2020 Apr 30. PMID: 32360997.

Szpakowski JL, Drasin TE, Lyon LL. Rate of seeding with biopsies and ablations of hepatocellular carcinoma: A retrospective cohort study. *Hepatol Commun.* 2017 Sep 29;1(9):841-85

Torbensohn MS, Arnold CA, Graham RP, Jain D, Kakar S, Lam-Himlin DM, Naini BV, Wu TT, Yeh M. Identification of key challenges in liver pathology: data from a multicenter study of extramural consults. *Hum Pathol.* 2019 May;87:75-82

Villanueva A, Hoshida Y, Battiston C, Tovar V, Sia D, Alsinet C, et al. Combining clinical, pathology, and gene expression data to predict recurrence of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011;140:1501-1512, e2.

Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet JM, Meyer T, Nault JC, Neumann U, Rieke J, Sangro B, Schirmacher P, Verslype C, Zech CJ, Arnold D, Martinelli E; ESMO Guidelines Committee. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv238-iv255. doi: 10.1093/annonc/mdy308. Erratum in: *Ann Oncol.* 2019 May 1;30(5):871-873. Erratum in: *Ann Oncol.* 2019 May;30(5):871-873. Erratum in: *Ann Oncol.* 2022 Jun;33(6):666. PMID: 30285213.

Wang Q, Qiao W, Zhang H, Liu B, Li J, Zang C, Mei T, Zheng J, Zhang Y. Nomogram established on account of Lasso-Cox regression for predicting recurrence in patients with early-stage hepatocellular carcinoma. *Front Immunol.* 2022 Nov

23;13:1019638.

WHO Classification of Tumours Editorial Board (ed) (2019). WHO Classification of Tumours, Digestive System Tumours, 5th Edition, IARC, Lyon.

Ziol M, Poté N, Amaddeo G, Laurent A, Nault JC, Oberti F, Costentin C, Michalak S, Bouattour M, Francoz C, Pageaux GP, Ramos J, Decaens T, Luciani A, Guiu B, Vilgrain V, Aubé C, Derman J, Charpy C, Zucman-Rossi J, Barget N, Seror O, Ganne-Carrié N, Paradis V, Calderaro J. Macrotrabecular-massive hepatocellular carcinoma: A distinctive histological subtype with clinical relevance. Hepatology. 2018 Jul;68(1):103-112

Beeldvorming of histologie

Uitgangsvraag

Wat is de rol van beeldvorming (dat wil zeggen MRI of CT) bij patiënten verdacht van een levertumor zonder bekende levercirrose?

Aanbeveling

Verricht een tumorbiopsie bij patiënten met een verdenking op een HCC in een niet-cirrotische lever, gezien alléén beeldvorming niet voldoende is.

Bespreek de beeldvorming en besluitvorming omtrent tumorbiopsie in een MDO (zie [SONCOS 2023](#)).

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er werden drie primaire studies geselecteerd in de literatuuranalyse over de diagnostische accuratesse van CT en/of MRI voor het detecteren van hepatocellulaire carcinomen bij patiënten met of zonder achterliggende leverziekten in een niet cirrotische lever (Kim, 2011; Fischer, 2015; Lin, 2016).

Er was een redelijk tot zeer laag vertrouwen in de accuratesse parameters van CT-scans vanwege een risico op bias in de primaire studies (zoals beoordeeld door Nadarevic (2021) en (2022)) en de imprecisie. De imprecisie varieert tussen analyses en er is oplopend meer vertrouwen in de gerapporteerde accuratesse schatters van CT-scans naarmate de groepen in de analyses groter worden en hiermee de precisie van de accuratesse schatter toeneemt. Kleinere groepen in de analyses zijn bijvoorbeeld patiënten met een 1-2cm HCC (ten opzichte van >2cm) en groepen patiënten met een F0 of F0-1 METAVIR score (ten opzichte van F0-3) (Lin, 2016), waar er minder vertrouwen bestaat in de gerapporteerde accuratesse schatters door meer imprecisie. Naarmate er minder deelnemers in de sub-analyses zaten nam het vertrouwen af tot (zeer) laag. Hetzelfde patroon is zichtbaar voor de positief en negatief voorspellende waarde (Lin, 2016). Doordat er minder patiënten met kleinere hepatocellulair carcinomen (dat wil zeggen 1 tot 2 centimeter) dan met grotere hepatocellulaire carcinomen (dat wil zeggen >2 centimeter) in de steekproef van Lin (2016) zitten, zijn de accuratesse schatters in de sub-analyses voor kleinere hepatocellulair carcinomen minder precies dan die voor de grotere carcinomen. Kim (2011) deelde de steekproef met laesies groter dan twee centimeter, maar zonder levercirrose, op in een hoog-risico groep (sensitiviteit: 0,82 (95%BHI: 0,67 tot 0,91), specificiteit: 0,92 (95%BHI: 0,62 tot 0,99)) en een laag-risico groep (sensitiviteit: 0,87 (95%BHI: 0,60 tot 0,98), specificiteit: 0,90 (95%BHI: 0,68 tot 0,98)).

Voor beeldvorming met MR was er een zeer laag vertrouwen in de accuratesse parameters door risico op vertekening en imprecisie. Fischer (2015) vond vier MR beeldkenmerken die geassocieerd waren met hepatocellulair carcinomen bij patiënten zonder levercirrose en rapporteerde de diagnostische accuratesse: *hypointens op T1* (sensitiviteit: 0,78 (95%BHI: 0,65 tot 0,88), specificiteit: 0,63 (95%CI: 0,49 tot 0,64)), *niet isointens op T2* (sensitiviteit: 0,85 (95%BHI: 0,73 tot 0,94)), *geen centrale aankleuring* (sensitiviteit: 0,69 (95%BHI: 0,55 tot 0,81), specificiteit: 0,73 (95%BHI: 0,59 tot 0,84)), en de *aanwezigheid van satelliet laesies* (sensitiviteit: 0,24 (95%BHI: 0,13 tot 0,37), specificiteit: 0,96 (95%BHI: 0,87 tot 1,00)). Wanneer twee van de vier kenmerken positief zijn was de sensitiviteit 0,98 en de specificiteit 0,75. De 95%

betrouwbaarheidsintervallen werden hier niet bij gerapporteerd en konden niet worden berekend. Lin (2016) gaf ook de accuratesse weer van MRI. Net als bij de accuratesse van CT-scans was imprecisie aanwezig in meer of mindere mate en afhankelijk van de sub-analyses. Schattingen waren preciezer voor grotere hepatocellulair carcinen (>2 centimeter) dan voor kleinere (1 tot 2 centimeter). Een soortgelijk patroon is te zien wanneer de groepen groter worden bij sub-analyses op basis van de METAVIR score, waarbij de geanalyseerde groep stapsgewijs werd uitgebreid met een hogere mate van fibrotisering (dat wil zeggen F0, F0-1, F0-2, F0-F3). Hoe meer imprecisie er aanwezig is, hoe onzekerder men is over de accuratesseschatting.

Samenvattend is de accuratesse de diagnose van HCC op beeldvorming (CT of MRI) redelijk, maar onvoldoende om bij niet-cirrotische levers af te zien van een tumorbiopsie.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Het belangrijkste doel van het verrichten van een tumorbiopsie is meer zekerheid te krijgen over de diagnose.

De belangrijkste voordelen van een biopt voor de patiënt zijn 1) zekerheid over de diagnose; 2) meer duidelijkheid omtrent de prognose; 3) ten behoeve van de verdere behandeling, onder andere biopt wenselijk respectievelijk vereist bij systeemtherapie en transplantatie bij non-cirrose. De belangrijkste nadelen van een biopt voor de patiënt zijn 1) het betreft een belastende interventie (punctie met dagopname); 2) er is een risico op complicaties 3) er is een risico dat de biopsie geen diagnose oplevert. Het kan ook blijken dat de punctie niet mogelijk is.

De waarden en voorkeuren van de patiënt dienen te worden besproken. Het is een individuele afweging of de patiënt de nadelen van het biopt tegen de voordelen vindt opwegen. Indien een biopt geen verdere consequenties heeft voor de behandeling kan hiervan in overleg met de patiënt worden afgezien.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De indicatie voor een tumorbiopsie bij patiënten met niet-cirrotische levers blijft staan en conform eerdere richtlijnen is alléén beeldvorming niet voldoende. Deze overweging kan per patiënt in het multidisciplinair overleg (MDO) worden besproken en gewogen.

Het verrichten van een biopt bij een verdenking op een HCC in een niet-cirrotische lever is aanvaardbaar en conform de huidige klinische praktijk.

Het verdient de voorkeur om de diagnostiek bij een verdenking op een HCC in een niet-cirrotische lever in samenspraak met gespecialiseerde centra te verrichten. Dit is van belang gezien de relatief lage incidentie van levertumoren, kennis en ervaring met eventuele onderliggende leverziekten, de benodigde ervaring in de beoordeling van beeldvorming, en ook in het licht van histopathologisch onderzoek met mogelijk gespecialiseerd aanvullend moleculair onderzoek en immuunhistochemische kleuringen.

Bij de diagnose van een HCC dient het maken van een behandelplan te gebeuren in het MDO van een tertiair verwijscentrum in HCC, om de kwaliteit en uniformiteit in de diagnose en behandeling te waarborgen.

Rationale van de aanbeveling

Er is onvoldoende zekerheid dat alléén beeldvorming voldoende is voor een accurate diagnostiek van een HCC bij patiënten zonder levercirrose. Voor het vaststellen van een hepatocellulair carcinoom in een niet-cirrotische lever wordt een biopsie aanbevolen. Door de lage incidentie van HCC bij patiënten zonder levercirrose, kennis en ervaring met eventueel onderliggende leverziekten, de benodigde ervaring met het beoordelen van beeldvorming en de mogelijkheid voor gespecialiseerde pathologische onderzoeken heeft het de voorkeur om de diagnostiek bij verdenking op HCC van patiënten zonder levercirrose in samenspraak met gespecialiseerde centra te verrichten.

Onderbouwing

Achtergrond

Niet-invasieve diagnostiek middels beeldvorming (CT/MRI) van hepatocellulair carcinoom (HCC) bij een niet-cirrotische lever is veel minder specifiek dan bij een cirrotische lever. Om deze reden wordt tot dusver een tumor biopt van de laesie geadviseerd bij verdenking HCC in patiënt met een niet-cirrotische lever. In de beeldvorming zijn continu ontwikkelingen gaande qua techniek, software, resolutie en andere mogelijkheden om weefsel te karakteriseren. In deze zoekvraag wordt de accuratesse van beeldvorming vergeleken met histologie voor het stellen van de diagnose HCC bij patiënten zonder levercirrose.

Conclusies / Summary of Findings

Computed tomography scan

<p>Moderate GRADE</p>	<p>There is a moderate certainty in the reported sensitivity of computed tomography in patients with a hepatocellular carcinoma measuring over 2 centimeters and with or without other liver disease, excluding liver cirrhosis.</p> <p>The certainty in the reported sensitivity may be very low for patients with a hepatocellular carcinoma measuring 1-2 centimeters and with or without other liver disease, excluding liver cirrhosis.</p> <p><i>Sources: (Kim, 2011; Lin, 2016)</i></p>
<p>Very low GRADE</p>	<p>There is a very low certainty in the reported specificity of computed tomography in patients with a hepatocellular carcinoma with or without other liver disease, excluding liver cirrhosis.</p> <p><i>Sources: (Kim, 2011; Lin, 2016)</i></p>

Low GRADE	<p>There is a low certainty in the reported positive predictive value of computed tomography in patients with a hepatocellular carcinoma measuring over 2 centimeters and with or without other liver disease, excluding liver cirrhosis. The certainty may be very low for patients with a hepatocellular carcinoma measuring 1-2 centimeters and with or without other liver disease, excluding liver cirrhosis.</p> <p><i>Sources: (Kim, 2011; Lin, 2016)</i></p>
----------------------	--

Very low GRADE	<p>There is a very low certainty in the reported negative predictive value of computed tomography in patients with a hepatocellular carcinoma with or without other liver disease, excluding liver cirrhosis.</p> <p><i>Sources: (Kim, 2011; Lin, 2016)</i></p>
---------------------------	---

Magnetic Resonance imaging

Very low GRADE	<p>There is a very low certainty in the reported sensitivity of magnetic resonance imaging in patients with a hepatocellular carcinoma with or without other liver disease, excluding liver cirrhosis.</p> <p><i>Sources: (Fischer, 2015; Lin, 2016)</i></p>
---------------------------	--

Very low GRADE	<p>There is a very low certainty in the reported specificity of magnetic resonance imaging in patients with a hepatocellular carcinoma with or without other liver disease, excluding liver cirrhosis.</p> <p><i>Sources: (Fischer, 2015; Lin, 2016)</i></p>
---------------------------	--

Very low GRADE	<p>There is a very low certainty in the reported positive predictive value of magnetic resonance imaging in patients with a hepatocellular carcinoma with or without other liver disease, excluding liver cirrhosis.</p> <p><i>Sources: (Fischer, 2015; Lin, 2016)</i></p>
---------------------------	--

Very low GRADE	<p>There is a very low certainty in the reported negative predictive value of magnetic resonance imaging in patients with a hepatocellular carcinoma with or without other liver disease, excluding liver cirrhosis.</p> <p><i>Sources: (Fischer, 2015; Lin, 2016)</i></p>
---------------------------	--

Samenvatting literatuur

Description of studies

Fischer (2015) recruited 107 consecutive patients from five centers suspected of a hepatocellular carcinoma without liver cirrhosis. Patients were included when they had an MRI prior to surgery for a suspicious HCC lesion, had histopathological evidence of HCC, had histopathological evidence of a non-cirrhotic liver, and when time between MRI and surgery was less than 2 months. Exclusion criteria did not seem to be described. Prevalence of HCC was 51.4%. The cohort consisted of 46 males and 61 females. HBV status for patients with benign lesions was negative (n=43), positive (n=1), or unknown (n=8), while for HCC lesions this was n=40, n=11, and n=4 in the respective categories. In patients with benign lesions the HCV status was negative (n=44), positive (n=0), or unknown (n=8), and in patients with HCC lesions this was n=47 (negative), n=4 (positive), and n=4 (unclear). Median AFP in the patients with benign lesions was 2.3 (IQR: 1.5 to 4.0) and 3.5 (IQR 2.7 to 7.4) for patients with HCC. The five centers used different MR sequences in the axial and/or coronal plane (i.e. T1 Dyn lava, T1 flash FS, T1 flash in/opp, T1 in/opp, T1 vibe 3D dynamic, T2 blade (TSE), T2 FRFSE, T2 FS RT, T2 SSFSE, T2 SSFSH, T2 truFi, T2 TSE, T2Haste, T2Haste fat sat). Time of repetition (range: 3.3 to 9474), time of echo (range: 1.3 to 105), flip angle (range: 15 to 180), and slice thickness (range: 3 to 10) parameters were reported. LI-RADS were used for diagnosis. Three imaging protocols were used: single contrast with an extracellular agent (n=53), single contrast with a hepatobiliary-specific agent (n=42), and a double contrast protocol with ECF and reticuloendothelial-specific agents (n=12). The surgical specimen underwent standard histopathological examination.

Kim (2011) prospectively enrolled patients between December 2006 and June 2009 with hepatic masses larger than 2 centimeters who were admitted at the hepatology department of a single center (Asan Medical Center, Korea). Other inclusion criteria did not seem to be described. Patients with hepatic nodules between 1 and 2 centimeters were excluded (n=68), had received a CT as staging work-up for a known primary extrahepatic malignancy, were in the terminal stage of the disease, had severe coagulopathy and/or had intraperitoneal bleeding from spontaneously ruptured tumors. The reference standard was fine needle biopsy under ultrasound guidance and diagnosis was set according to the International Working Party criteria. At least two liver tissue cores were obtained from each patient and stained with hematoxylin-eosin. A second fine needle biopsy was performed when the first was inconclusive. Patients with inconclusive results from the fine needle biopsies were excluded from analyses. Eleven patients refused a second fine needle biopsy and were excluded from the analyses. Patients with AFP > 200 ng/ml or typical enhancement pattern and with risk factors for HCC were candidates for surgical resection and did not undergo fine needle biopsies (n=24). Patients underwent a helical CT-scan with 4 phases (non-contrast, arterial, portal, delayed) with both a slice thickness and table feed of 5 millimeters. Iopromide was used as a nonionic contrast agent (120 ml, 3.5 ml/sec via power injector). Scanning delay was determined using SmartPrep. Arterial phase, portal phase, and delayed phase respectively began at 24, 72-90, and 180 seconds after the aortic enhancement reached 100 HU above the pre-contrast attenuation. CT findings were read by two radiologists having 10 and 20 years experience in liver imaging, respectively. Hypervascular enhancement (arterial phase) and washout (portal/delayed phase) were classified as typically vascular. Tumors with mixed areas of hypervascularity (area > 70%) and hypovascularity were considered a typical enhancement pattern. Other patterns were considered atypical. The sample was divided into three groups: patients with cirrhosis (n=107), high risk patients without cirrhosis (positive for hepatitis B surface antigen and/or anti-HCV, n=62), and low risk patients without cirrhosis (negative for hepatitis B surface antigen and/or anti-HCV, n=37). The high risk patients (n=52 males, n=10 females) had a median age of 52 years (range: 30 to 71). Hepatitis status in the high risk group was

positive for hepatitis B (n=56), positive for hepatitis C (n=5, or positive for both hepatitis B and C (n=1). Low risk patients (n=21 males, n=16 females) had a median age of 52 years (range: 23 to 81) and all had no or cryptogenic underlying liver disease.

Lin (2016) conducted a retrospective study in Taiwan. Patients that had undergone a tumor resection or liver transplantation between January 2006 and October 2010 in the Chang Gang Memorial Hospital were selected. Other inclusion criteria did not seem to be described. Patients without a liver CT or MRI before surgery, without available pathological fibrosis score, or without a tumor in the explanted liver were excluded. Selected patients (n=841) underwent CT (n=756) and/or MRI (n=204). HCC imaging characteristics were defined as early enhancement in the arterial phase and early washout in the venous phase. The reference tests were histological and surgical reports. Patients who underwent CT (n =555 males, n =201 females) had a mean age of 55.81 years (SD: 12.27) and the mean tumor size was 5.44cm (SD: 4.12; 1-2cm: n=131, >2cm: n=625). Pathological METAVIR fibrosis score was F0 (n=104), F1 (n=88), F2 (n=40), F3 (n=77), or F4 (n=281, cirrhosis). Hepatitis-status in the CT-group was: non hepatitis B or C (n=202), hepatitis B (n=374), hepatitis C (n=157), or hepatitis B and C (n=22). A helical CT with 4 phases was performed (non-contrast, arterial, portal, and delayed) and the scan was acquired in a clockwise direction in 5mm sections. Contrast medium (2ml/sec, 80ml total) was used, although it did not seem to be reported which contrast medium was used. The scan for the arterial phase started 30 seconds after injection with the contrast medium. The scan for the portal phase started 20 seconds after the arterial phase, and the scan for the venous phase started 20 seconds after the portal phase. Patients who received an MRI (n=142 males, n=62 females) had a mean age of 54 years (SD: 12.49) and a mean tumor size of 4.04cm (SD: 3.13; 1-2cm: n=58, >2cm: n=146). The pathological METAVIR fibrosis score for patients who received an MRI was F0 (n=21), F1 (n=18), F2 (n=2), F3 (n=14), or F4 (n=90, cirrhosis). MR imaging was acquired using 1.5-T MRI including contrast medium (Gd-DTPA, 0.2mg/kg, 1.6-1.8ml/sec) using T1WI, T2WI, T2WI Fsats, heavy T2WI, long T2WI, and/or enhanced T1WI pulse sequences (8mm thickness, 2mm gap) in three phases. The first phase was obtained 15 seconds after the contrast infusion, while the second and third phase were obtained after 30 second intervals.

Results

Computed Tomography Scan

Sensitivity

Kim (2011) reported the sensitivity of CT for HCCs in hepatic nodules >2cm in patients without cirrhosis and divided this group in high risk and low risk groups for HCC. The sensitivity of CT in the high-risk group was 81.6% (95%CI: 0.67 to 0.91, n=49), while the sensitivity in the low-risk group was 87.5% (95%CI: 0.60 to 0.98, n=16).

Lin (2016) reported the sensitivity of CT for HCCs in a non-cirrhotic sample. The sensitivity was calculated depending on the increasing METAVIR fibrosis scores and the size of the HCC. Figures 9.1 and 9.2 summarize the sensitivities for detecting HCCs (1-2cm and >2cm respectively) with CT.

Specificity

Kim (2011) reported the specificity of CT for HCCs in hepatic nodules >2cm in a group of high-risk patients without cirrhosis and in a group with low-risk patients without cirrhosis. The specificity of CT in the high-risk group was 92.3% (95%CI: 0.62 to 0.99, n=13), while the specificity in the low-risk group was 90.5% (95%CI:

0.68 to 0.98, n=21).

Lin (2016) reported the specificity of CT for HCCs in a non-cirrhotic sample. The specificity was calculated depending on the increasing METAVIR fibrosis scores and the size of the HCC. Figures 1 and 2 summarize the specificities for detecting HCCs (1-2cm and >2cm respectively) with CT.

Figure 9.1 – Sensitivity and specificity of CT detecting 1-2cm HCCs depending on the METAVIR fibrosis scores in the sample, from Lin (2016). A score from F0 to F3 means cirrhosis is absent but fibrosis is increasingly present. (TP: True Positive, FP: False Positive, FN: False negative, TN: True Negative, CI: Confidence interval)

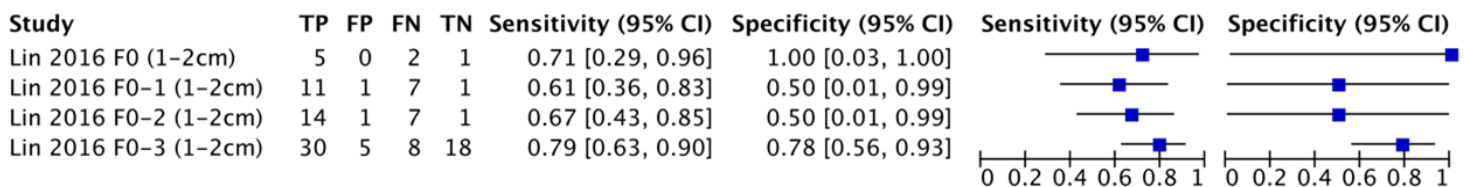
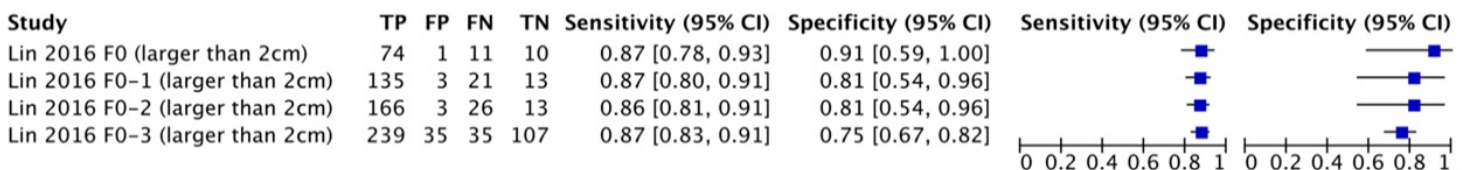


Figure 9.2 – Sensitivity and specificity of CT detecting HCCs >2cm depending on the METAVIR fibrosis scores in the sample, from Lin (2016). A score from F0 to F3 means cirrhosis is absent but fibrosis is increasingly present. (TP: True Positive, FP: False Positive, FN: False negative, TN: True Negative, CI: Confidence interval)



Positive predictive value

Kim (2011) reported the positive predictive value of CT in both the high-risk group without cirrhosis (PPV: 97.6%, 95%CI: 0.86 to 0.99) and the low-risk group without cirrhosis (PPV: 87.5%, 95%CI: 0.60 to 0.98).

Lin (2016) calculated the positive predictive values of CT detecting both 1-2cm and >2cm HCCs, respectively. Results are summarized in Table 9.3.

Negative predictive value

Kim (2011) reported the negative predictive value of CT in both in the high-risk group without cirrhosis and in the low-risk group without cirrhosis. CT in the high-risk group had a negative predictive value of 57.1% (95%CI: 0.34 to 0.77), while this was 90.4% (95%CI: 0.68 to 0.98) in the low-risk group.

Lin (2016) calculated the negative predictive values of CT detecting both 1-2cm and >2cm HCCs, respectively. Results are summarized in Table 9.3.

Table 9.3 – Positive and negative predictive values of CT on the size of the HCC and METAVIR-score in the sample, from Lin (2016). Confidence intervals were calculated in RevMan 5. A score from F0 to F3 means cirrhosis is absent but fibrosis is increasingly present.

	CT	
	PPV (95%CI)	NPV (95%CI)
1-2cm HCC		
<i>METAVIR F0</i>	100% (0.48-1.00)‡	33.3% (0.01-0.91)‡
<i>METAVIR F0-1</i>	91.7% (0.62-1.00)†	12.5% (0.00-0.53)‡
<i>METAVIR F0-2</i>	87.5% (0.62-0.98)†	12.5% (0.00-0.53)‡
<i>METAVIR F0-3</i>	85.7% (0.70-0.95)†	69.2% (0.48-0.86)†
>2cm HCC		
<i>METAVIR F0</i>	98.7% (0.93-1.00)*	38.2% (0.26-0.70)†
<i>METAVIR F0-1</i>	97.8% (0.95-1.00)	38.2% (0.22-0.56)†
<i>METAVIR F0-2</i>	98.2% (0.95-1.00)	33.3% (0.19-0.50)†
<i>METAVIR F0-3</i>	89.5% (0.85-0.93)	75.4% (0.67-0.82)
<p>* Calculation in a (sub)sample with between 50-100 patients † Calculation in a (sub)sample with between 10-50 patients ‡ Calculation in a (sub)sample with less than 10 patients CI: Confidence Interval Cm: centimeters CT: Computed Tomography HCC: Hepatocellular Carcinoma NPV: Negative Predictive Value PPV: Positive Predictive Value</p>		

Magnetic Resonance Imaging

Sensitivity

Fischer (2015) identified four MR features associated with HCC in patients with non-cirrhotic livers and reported their sensitivity:

- T1-intensity (hypointense): 0.78 (95%CI: 0.65-0.88).
- T2-intensity (not isointense): 0.85 (95%CI: 0.73-0.94).
- Central enhancement (no): 0.69 (95%CI: 0.55-0.81).
- Satellite lesions (yes): 0.24 (95%CI: 0.13-0.37).

The 95%CI's were recalculated in RevMan 5. When combined, any two positive features of the four resulted in a sensitivity of 0.91 (95%CI not reported and could not be calculated).

Lin (2016) reported the sensitivity of MRI for HCCs in patients with a non-cirrhotic liver. The specificity was calculated depending on the increasing METAVIR fibrosis scores and the size of the HCC. Figures 3 and 4 summarize the sensitivities for detecting HCCs (1-2cm and >2cm, respectively) with MRI.

Specificity

The specificity of the four MR features identified by Fischer (2015) having an association with HCC in patients with non-cirrhotic livers was reported:

- T1-intensity (hypointense): 0.63 (95%CI: 0.49-0.76).
- T2-intensity (not isointense): 0.50 (95%CI: 0.36-0.64).
- Central enhancement (no): 0.73 (95%CI: 0.59-0.84).
- Satellite lesions (yes): 0.96 (95%CI: 0.87-1.00).

The 95%CI's were recalculated in RevMan 5. When combined, any two positive features of the four resulted in a specificity of 0.75. When all four features were positive, specificity reached 0.98. The confidence intervals were not reported.

Lin (2016) reported the specificity of MRI for detecting HCCs in patients without liver cirrhosis. The specificity was calculated depending on the increasing METAVIR fibrosis scores and the size of the HCC. See Figures 9.4 and 9.5 for a summary of the specificities for MRI detecting HCCs (1-2cm and >2cm, respectively).

Figure 9.4 – Sensitivity and specificity of MRI detecting 1-2cm HCCs depending on the METAVIR fibrosis scores in the sample, from Lin (2016). A score from F0 to F3 means cirrhosis is absent but fibrosis is increasingly present. (TP: True Positive, FP: False Positive, FN: False negative, TN: True Negative, CI: Confidence interval)

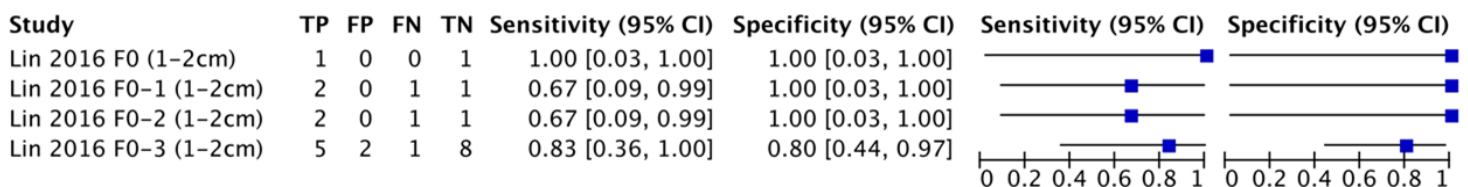
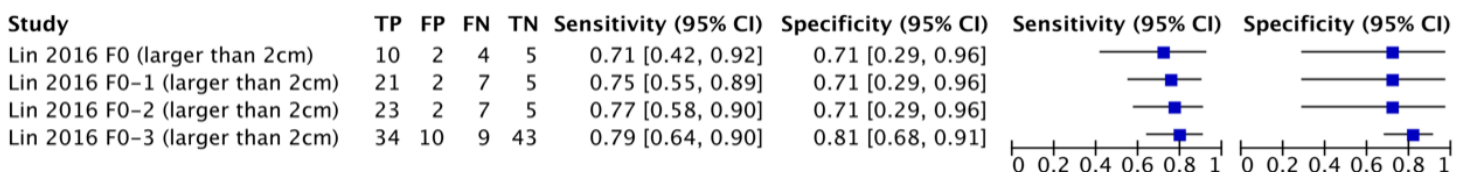


Figure 9.5 – Sensitivity and specificity of MRI detecting HCCs >2cm depending on the METAVIR fibrosis scores in the sample, from Lin (2016). A score from F0 to F3 means cirrhosis is absent but fibrosis is increasingly present. (TP: True Positive, FP: False Positive, FN: False negative, TN: True Negative, CI: Confidence interval)



Positive predictive value

Fischer (2015) reported the positive predictive values of four MR imaging features:

- T1-intensity (hypointense): 0.69 (95%CI: 0.57-0.81).
- T2-intensity (not isointense): 0.64 (95%CI: 0.52-0.76).
- Central enhancement (no): 0.73 (95%CI: 0.60-0.86).
- Satellite lesions (yes): 0.87 (95%CI: 0.66-1.00).

Lin (2016) calculated the positive predictive values of MRI detecting both 1-2cm and >2cm HCCs, respectively. Results are summarized in Table 2.

Negative predictive value

Fischer (2015) reported the negative predictive values of four MR imaging features:

- T1-intensity (hypointense): 0.73 (95%CI: 0.59-0.87).
- T2-intensity (not isointense): 0.76 (95%CI: 0.60-0.92).
- Central enhancement (no): 0.69 (95%CI: 0.55-0.82).
- Satellite lesions (yes): 0.54 (95%CI: 0.43-0.65).

Lin (2016) calculated the negative predictive values of MRI detecting both 1-2cm and >2cm HCCs, respectively. Results are summarized in Table 9.6.

Table 9.6 – Positive and negative predictive values of MRI depending on the size of the HCC and METAVIR-score in the sample, from Lin (2016). Confidence intervals were calculated in RevMan 5. A score from F0 to F3 means cirrhosis is absent but fibrosis is increasingly present.

	MRI	
	PPV (95%CI)	NPV (95%CI)
1-2cm HCC		
<i>METAVIR F0</i>	100% (0.03-1.00)‡	100% (0.03-1.00)‡
<i>METAVIR F0-1</i>	100% (0.16-1.00)‡	50% (0.01-0.99)‡
<i>METAVIR F0-2</i>	100% (0.16-1.00)‡	50% (0.01-0.99)‡
<i>METAVIR F0-3</i>	71.4% (0.29-0.96)‡	88.9% (0.52-1.00)‡
>2cm HCC		
<i>METAVIR F0</i>	90.9% (0.62-0.89)†	50% (0.16-0.84)‡
<i>METAVIR F0-1</i>	91.3% (0.72-0.99)†	41.7% (0.15-0.72)†
<i>METAVIR F0-2</i>	92% (0.74-0.99)†	41.7% (0.15-0.72)†
<i>METAVIR F0-3</i>	77.3% (0.62-0.89)†	82.7% (0.70-0.92)*

* Calculation in a (sub)sample with between 50-100 patients

† Calculation in a (sub)sample with between 10-50 patients

‡ Calculation in a (sub)sample with less than 10 patients

CI: Confidence Interval

Cm: centimeters

HCC: Hepatocellular Carcinoma

MRI: Magnetic Resonance Imaging

NPV: Negative Predictive Value

PPV: Positive Predictive Value

Level of evidence of the literature

Computed Tomography scan

The level of evidence regarding the outcome measure sensitivity was downgraded by 1 level because of study limitations (1 level for risk of bias: Nadarevic (2021, 2022) judged both studies to have high risk of bias on patient selection, flow and timing, and one study also on the reference standard); number of included patients (0 to -2 levels for imprecision: wide to very wide confidence intervals depending on the subgrouping in analysis; 1-2cm HCC's are more imprecise and may warrant a -2 for imprecision); publication bias was not assessed.

The level of evidence regarding the outcome measure specificity was downgraded by 3 levels because of study limitations (1 level for risk of bias: Nadarevic (2021, 2022) judged both studies to have high risk of bias on patient selection, flow and timing, and one study also on the reference standard); number of included patients (2 levels for imprecision: very wide confidence intervals); publication bias was not assessed.

The level of evidence regarding the outcome measure positive predictive value was downgraded by 2 levels because of study limitations (1 level for risk of bias: Nadarevic (2021, 2022) judged both studies to have high risk of bias on patient selection, flow and timing, and one study also on the reference standard); number of included patients (1 level for imprecision: wide to very wide confidence intervals depending on the subgrouping in analysis; 1-2cm HCC's are more imprecise and may warrant a -2 for imprecision); publication bias was not assessed.

The level of evidence regarding the outcome measure negative predictive value was downgraded by 3 levels because of study limitations (1 level for risk of bias: Nadarevic (2021, 2022) judged both studies to have high risk of bias on patient selection, flow and timing, and one study also on the reference standard); number of included patients (2 levels for imprecision: very wide confidence intervals); publication bias was not assessed.

Magnetic Resonance Imaging

The level of evidence regarding the outcome measure sensitivity was downgraded by 3 levels because of study limitations (1 level for risk of bias: one of the two studies (carrying about 50% of the sample size in the body of evidence) was judged to have a high risk of bias for patient selection and flow and timing by Nadarevic (2022)); number of included patients (2 levels for imprecision: very wide confidence intervals); publication bias was not assessed.

The level of evidence regarding the outcome measure specificity was downgraded by 3 levels because of study limitations (1 level for risk of bias: one of the two studies (carrying about 50% of the sample size in the body of evidence) was judged to have a high risk of bias for patient selection and flow and timing by Nadarevic (2022)); number of included patients (2 levels for imprecision: very wide confidence intervals); publication bias was not assessed.

The level of evidence regarding the outcome measure positive predictive value was downgraded by 3 levels because of study limitations (1 level for risk of bias: one of the two studies (carrying about 50% of the sample size in the body of evidence) was judged to have a high risk of bias for patient selection and flow and timing

by Nadarevic (2022)); number of included patients (2 levels for imprecision: very wide confidence intervals); publication bias was not assessed.

The level of evidence regarding the outcome measure negative predictive value was downgraded by 3 levels because of study limitations (1 level for risk of bias: one of the two studies (carrying about 50% of the sample size in the body of evidence) was judged to have a high risk of bias for patient selection and flow and timing by Nadarevic (2022)); number of included patients (2 levels for imprecision: very wide confidence intervals); publication bias was not assessed.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What is the diagnostic accuracy of MRI or a multiphasic CT-scan in patients suspected of a hepatocellular carcinoma with or without liver disease, but excluding liver cirrhosis, compared to histology as a reference standard?

P: Patients suspected of a hepatocellular carcinoma without other liver disease and/or with liver disease excluding cirrhosis;

I: MRI or multiphasic CT-scan;

C: -;

R: Histology;

O: Sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value.

Relevant outcome measures

The guideline development group considered unequivocal diagnosis of hepatocellular carcinoma (HCC), sensitivity, and negative predictive value as a critical outcome measure for decision making; and suspicion for HCC as an important outcome measure for decision making.

The working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 21-07-2022 for systematic reviews. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 33 unique hits. Studies were selected based on the following criteria: patients were suspected of a hepatocellular carcinoma, patients either did not have other liver disease or had liver disease excluding cirrhosis, MRI or a multiphasic CT-scan was used as an index test, histology was used as a reference standard, at least one of the outcomes of interest was reported or could be calculated from the presented data, and the article was a systematic review. Ten systematic reviews were selected based on title and abstract screening. After reading the full text, all systematic reviews were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods).

Since no relevant aggregated evidence seemed to be available, we used the title and abstract selection of two recent Cochrane reviews about detecting HCCs with CT and MRI (Nadarevic, 2021; Nadarevic, 2022),

which both were identified in our search strategy. We downloaded the study data from the included studies in the Cochrane reviews through the Cochrane Library and identified and read those studies with a prevalence of cirrhosis either not reported or being <100% in full text for our study selection (n=12 studies). These studies could potentially report (sub-)analyses for patients with non-cirrhotic livers. Thus, twelve primary studies originally included in the Cochrane reviews were read full-text of which we excluded ten studies (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods). We furthermore screened 214 excluded articles (after removing duplicates) by Nadarevic (2021, 2022) on the title and abstract for potentially relevant studies for the current guideline module. Eighteen primary studies were selected based on title and abstract screening, from which seventeen studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods). This method resulted in the selection of three primary studies.

Results

Three primary studies were included in the analysis of the literature (Fischer, 2015; Kim, 2011; Lin, 2016). Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2024

Laatst geautoriseerd : 01-01-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Fischer MA, Raptis DA, Donati OF, Hunziker R, Schade E, Sotiropoulos GC, McCall J, Bartlett A, Bachellier P, Frilling A, Breitenstein S, Clavien PA, Alkadhi H, Patak MA. MR imaging features for improved diagnosis of hepatocellular carcinoma in the non-cirrhotic liver: Multi-center evaluation. *Eur J Radiol.* 2015 Oct;84(10):1879-87. doi: 10.1016/j.ejrad.2015.06.029. Epub 2015 Jul 2. PMID: 26194029.
- Kim SE, Lee HC, Shim JH, Park HJ, Kim KM, Kim PN, Shin YM, Yu ES, Chung YH, Suh DJ. Noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma in hepatic masses >2 cm in a hepatitis B virus-endemic area. *Liver Int.* 2011 Nov;31(10):1468-76. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02529.x. Epub 2011 Apr 11. PMID: 21745284.
- Lin MT, Wang CC, Cheng YF, Eng HL, Yen YH, Tsai MC, Tseng PL, Chang KC, Wu CK, Hu TH. Comprehensive Comparison of Multiple-Detector Computed Tomography and Dynamic Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma with Varying Degrees of Fibrosis. *PLoS One.* 2016 Nov 9;11(11):e0166157. doi: 10.1371/journal.pone.0166157. PMID: 27829060; PMCID: PMC5102357.
- Nadarevic T, Colli A, Giljaca V, Fraquelli M, Casazza G, Manzotti C, timac D, Miletic D. Magnetic resonance imaging for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in adults with chronic liver disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 May 6;5(5):CD014798. doi: 10.1002/14651858.CD014798.pub2. PMID: 35521901; PMCID: PMC9074390.
- Nadarevic T, Giljaca V, Colli A, Fraquelli M, Casazza G, Miletic D, timac D. Computed tomography for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in adults with chronic liver disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Oct 6;10(10):CD013362. doi: 10.1002/14651858.CD013362.pub2. PMID: 34611889; PMCID: PMC8493329.

Chirurgische interventie

De module ' Chirurgische interventie' bestaat uit de volgende submodules:

- Transplantatie vs resectie
- Minimaal invasieve chirurgie vs ablatie

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd :

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Transplantatie vs resectie

Uitgangsvraag

Welke factoren zijn van belang bij het kiezen van een behandelstrategie voor patiënten met een onderliggende leveraandoening (zoals levercirrose) en een hepatocellulair carcinoom binnen de transplantatiecriteria?

Aanbeveling

Raadpleeg het LOL richtsnoer voor patiënten die een verhoogd risico hebben bij resectie, die in bepaalde gevallen in aanmerking komen voor transplantatie.

Overweeg resectie bij patiënten met HCC en cirrose bij wie geen verhoogd risico bestaat op complicaties bij een chirurgische interventie (Child-Pugh A zonder portale hypertensie met voldoende restleverfunctie). Hierbij kunnen de volgende factoren worden meegenomen:

- Aantal en grootte tumoren.
- Localisatie.
- AFP.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

De werkgroep heeft een literatuuronderzoek verricht naar de prestatie van (multivariabele) preoperatieve modellen die totale overleving, ziektevrije overleving en overbehandeling van patiënten met hepatocellulair carcinoom die een hepatectomie ondergaan. Er werden geen preoperatieve modellen gevonden die ziektevrije overleving en overbehandeling bij hepatectomie voorspellen. Wel werden er één intern en extern gevalideerd preoperatief model gevonden dat de totale overleving bij hepatectomie voorspelt. Vanwege een lage bewijskracht kan er geen uitspraak worden gedaan over de prestatie van dit model dat op basis van de factoren AFP, HBV-DNA lading, MELD score, aantal tumoren, grootste/kleinste diameter en totale tumor diameter de kans op totale overleving bij patiënten die resectie ondergaan voor meerdere hepatocellulair carcinomen voorspelt. De lage bewijskracht wordt voornamelijk veroorzaakt door beperkingen in de studieopzet ten aanzien van mogelijke uitvalsbias en het ontbreken van het corrigeren voor confounders. Daarnaast is er sprake van indirectheid omdat het geïnccludeerde model voornamelijk gebaseerd (en extern gevalideerd) is op data van patiënten met hepatocellulair carcinoom met HBV-infectie, wat de meest voorkomende oorzaak van hepatocellulair carcinoom in China is.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Bij het beoordelen van de waarden en voorkeuren van patiënten, en eventueel hun verzorgers, spelen verschillende factoren een rol. Ten eerste is het belangrijk om de risico's van zowel resectie als transplantatie te bespreken met de patiënt. Hoewel ze beide in principe curatief van opzet zijn, is er altijd een percentage patiënten dat een recidief krijgt na de behandeling. In principe is de kans op een recidief na transplantatie kleiner dan na resectie.

Daarnaast is het essentieel om het verwachtingspatroon van de patiënt in acht te nemen. Het is belangrijk om de patiënt goed voor te lichten over de wachtperiode en de kans op uitbreiding van het carcinoom. Als er meerdere opties beschikbaar zijn, zoals resectie en transplantatie, kan het raadzaam zijn om de patiënt door te verwijzen naar een gespecialiseerd transplantatiecentrum. Daar kunnen de verschillende opties en de bijbehorende voor- en nadelen uitvoerig worden besproken.

In sommige gevallen is theoretisch gezien een levertransplantatie mogelijk, maar vanwege onderlinge afspraken met transplantatiecentra, die te maken hebben met een tekort aan donoren, komt de patiënt mogelijk niet direct in aanmerking voor een transplantatie. Het beleid kan per land verschillen, waarbij in sommige landen de vrijheid bestaat om op basis van een gedegen onderbouwing te kiezen voor het meest geschikte behandelingsplan.

Kosten (middelenbeslag)

Het is moeilijk de verschillende opties te vergelijken. Over het algemeen is levertransplantatie een duurdere procedure dan leverresectie. Een levertransplantatie vereist een complexe chirurgische ingreep, gevolgd door een langdurige postoperatieve zorg en intensieve immunosuppressieve medicatie om afstoting van het getransplanteerde orgaan te voorkomen.

Aan de andere kant is leverresectie een minder complexe procedure. Leverresectie vereist over het algemeen minder intensieve zorg en heeft daardoor vaak lagere kosten in vergelijking met een levertransplantatie.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Alle patiënten die in aanmerking komen voor een transplantatie worden voorgelegd tijdens een MDO in het transplantatiecentrum. Hierbij is een multidisciplinaire aanpak van belang (zie ook module over wie er in een MDO aanwezig moet zijn).

Het richtsnoer LOL is reeds geïmplementeerd in Nederland.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Voor het in aanmerking komen van een levertransplantatie is het richtsnoer LOL met name leidend. Uit de literatuur komen geen duidelijk gevalideerde prognostische factoren, maar de factoren die worden genoemd kunnen wel in acht worden genomen. Daarom is de aanbeveling voorzichtig geformuleerd en wordt het richtsnoer LOL als belangrijkste bron voor verwijzing genoemd.

Onderbouwing

Achtergrond

Er is veel diversiteit op het gebied van de behandelstrategieën voor hepatocellulair carcinoom (HCC). Er is vooral praktijkvariatie bij patiënten met een HCC binnen de transplantatiecriteria (gebaseerd op het aFP-model) zonder metastasen: één tumor kleiner dan 5 cm, of minder dan vier haarden waarbij de tumors niet groter zijn dan 3 cm. In veel gevallen is transplantatie de beste optie wanneer de leverfunctie

gecompromitteerd is. Echter is er een tekort aan donors. In deze module wordt uitgewerkt welke patiënten het meeste baat hebben bij een curatieve resectie en op basis van welke factoren deze patiënten gekozen kunnen worden.

Conclusies / Summary of Findings

Overall survival

<p>Low GRADE</p>	<p>The evidence is uncertain about the performance of the model proposed by Yang (2016) (including factors AFP, HBV-DNA load, MELD score, tumor number, largest/smallest diameter and total tumor diameter) predicting overall survival in HCC patients undergoing hepatectomy.</p> <p><i>Sources: (Yang, 2016)</i></p>
-----------------------------	---

Disease-free survival

<p>- GRADE</p>	<p>No evidence was found regarding the effect of different predictive factors on disease-free survival in HCC patients undergoing hepatectomy.</p> <p><i>Source: -</i></p>
---------------------------	--

Overtreatment

<p>- GRADE</p>	<p>No evidence was found regarding the effect of different predictive factors on overtreatment in HCC patients undergoing hepatectomy.</p> <p><i>Source: -</i></p>
---------------------------	--

Samenvatting literatuur

Description of studies

Yang (2016) developed two nomograms for pre- and postoperative prediction of long-term survival for patients who underwent hepatectomy for multiple hepatocellular carcinomas. The nomograms were built based on the results of multivariate analyses of OS on the pre- and postoperative data of 540 patients (median age 50 years, range 23 to 82; male 90%) extracted from a prospectively filled database from two institutions in China. A backward step-down selection process was used for the final model selection for the nomograms. Results were validated with an internal validation cohort (n=180) from the same database and an external validation cohort (n=180). Note that the nomograms were mainly based on the data of patients with HCC with HBV infection, which is the most common cause of HCC in China.

Only the preoperative nomogram was included in this literature analysis, as this nomogram could be used as a reference for patient selection for hepatectomy.

Results

Overall survival

Yang (2016) presented a preoperative nomogram including six relevant factors to predict overall survival:

- AFP, $\mu\text{g/L}$;
 - ≤ 20 (HR 1, reference);
 - 20-400 (HR 1.83 (95%CI 1.25 to 2.69));
 - > 400 (HR 2.16 (95%CI 1.68 to 2.78)).
- HBV-DNA load, IU/mL;
 - $\leq 10^4$ (HR 1, reference);
 - 10^4 - 10^6 (HR 1.55 (95%CI 1.13 to 2.13));
 - $> 10^6$ (HR 1.86 (95%CI 1.41 to 2.45)).
- MELD score;
 - ≤ 8 (HR 1, reference);
 - 8-10 (HR 1.64 (95%CI 1.23 to 2.20));
 - > 10 (HR 1.85 (95%CI 1.36 to 2.50)).
- Tumor number (HR 1.41 (95%CI 1.24 to 1.62)).
- Largest/smallest diameter (HR 1.05 (95%CI 1.00 to 1.11)).
- Total tumor diameter, cm (HR 1.07 (95%CI 1.03 to 1.11)).

The performance of the underlying model was reported by a C-index of 0.75 (95%CI 0.72 to 0.78). Calibration curves for the probability of 3- or 5-year survival showed an optimal agreement between prediction by the nomogram and the actual observation for the primary cohort, the internal validation cohort and the external validation cohort.

Disease-free survival

No studies reporting preoperative models predicting disease-free survival in patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma were included in this literature analysis.

Overtreatment

No studies reporting preoperative models predicting overtreatment in patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma were included in this literature analysis.

Level of evidence of the literature

Overall survival

The level of evidence regarding the outcome measure overall survival started at high and was downgraded by two levels because of study limitations (-1, risk of bias) and applicability (-1, bias due to indirectness).

Disease-free survival

No level of evidence could be determined as no studies reporting models predicting disease-free survival in HCC patients undergoing hepatectomy were included in this literature analysis.

Overtreatment

No level of evidence could be determined as no studies reporting models predicting overtreatment in HCC patients undergoing hepatectomy were included in this literature analysis.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

Which combination of patient characteristics predicts overall survival, disease-free survival, or overtreatment in patients with a hepatocellular carcinoma (HCC) meeting the Milan criteria undergoing hepatectomy?

P: Patients with a diagnosed HCC meeting the criteria based on the aFP model (no metastases, one tumor smaller than 5 cm, or less than four lesions, each smaller than 3 cm);

I: Prediction model with outcome overall survival, disease-free survival, or overtreatment;

C: Other prediction model or no comparison;

O: Model performance (discrimination parameters like concordance index (C-index), area under the curve, sensitivity, specificity, predictive value);

T: After diagnosis;

S: Secondary care and tertiary care.

Relevant outcome measures

The guideline development group considered C-index as a critical outcome measure for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The working group defined the performance of the included models as follows:

- $0.7 \leq \text{C-index} < 0.8$: acceptable;
- $0.8 \leq \text{C-index} < 0.9$: excellent;
- $\text{C-index} \geq 0.9$: outstanding.

Prognostic research: Study design and hierarchy

When reviewing literature, there is a hierarchy in quality of individual studies. Preferably, the effectiveness of a clinical decision model is evaluated in a randomized clinical trial. Unfortunately, these studies are very rare. If not available, studies in which prediction models are developed and validated in other samples of the target population (external validation) are preferred as there is more confidence in the results of these studies compared to studies that are not externally validated. Most samples do not completely reflect the characteristics of the total population, resulting in deviated associations, possibly having consequences for conclusions. Studies validating prediction models internally (e.g., bootstrapping or cross validation) can be used to answer the research question as well, but downgrading the level of evidence is obvious due to risk of bias and/or indirectness as it is not clear whether models perform sufficiently in target populations. The confidence in the results of unvalidated prediction models is very low. Therefore, such models will not be graded. This is also applicable for association models.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 2010 until 11 May 2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 145 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- Being a systematic review.
- Reporting multivariable longitudinal association model or prediction model with outcome (overall survival, disease-free survival, or overtreatment) as dependent variable and independent variables (patient characteristics) determined before the start of the procedure.
- Models do not take independent variables into account that were determined after the start of the procedure.

Out of the initial 145 studies, 3 were selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 2 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and one SR was included. In this SR, one described prognostic study (Yang, 2016) was relevant for the specific population defined in this clinical question, since this was the only validated model making predictions preoperatively.

Results

One prognostic study was included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence table. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias table.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2024

Laatst geautoriseerd : 01-01-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Beumer BR, Buettner S, Galjart B, van Vugt JLA, de Man RA, IJzermans JNM, Koerkamp BG. Systematic review and meta-analysis of validated prognostic models for resected hepatocellular carcinoma patients. *Eur J Surg Oncol*. 2022 Mar;48(3):492-499. doi: 10.1016/j.ejso.2021.09.012. Epub 2021 Sep 21. PMID: 34602315.

Yang P, Qiu J, Li J, Wu D, Wan X, Lau WY, Yuan Y, Shen F. Nomograms for Pre- and Postoperative Prediction of Long-term Survival for Patients Who Underwent Hepatectomy for Multiple Hepatocellular Carcinomas. *Ann Surg*. 2016 Apr;263(4):778-86. doi: 10.1097/SLA.0000000000001339. PMID: 26135698.

Minimaal invasieve chirurgie versus ablatie

Uitgangsvraag

Is minimaal invasieve chirurgie (robot of laparoscopie, MIC) te prefereren boven ablatie?

Aanbeveling

Bespreek de HCC-patiënt in een MDO, ingericht conform [Soncos 2023](#).

Er kan een voorkeur zijn van MIC in het geval van:

- Ligging van de afwijking (bijvoorbeeld tegen vitale structuren, perifeer of ligging tegen centrale galwegen).
- Afwezige portale hypertensie.
- Afwezige cirrose.
- Behouden (rest)leverfunctie.
- Relatief jonge leeftijd.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is een literatuuronderzoek verricht naar de verschillen in klinische uitkomsten tussen behandeling met minimaal invasieve chirurgie (MIC) in vergelijking met ablatie bij patiënten met hepatocellulair carcinoom (HCC) kleiner dan 3 cm diameter. De werkgroep is overeengekomen alleen resultaten op te nemen van studies die niet ouder zijn dan 10 jaar. Er werden 3 niet-gerandomiseerde studies geselecteerd en uitgewerkt (Cheng, 2022; Conticchio, 2021; Ding, 2022). Voor de cruciale uitkomstmaat postoperatieve complicaties konden de gevonden studies niet gepoold worden omdat de resultaten voortkomen uit verschillende studie types en de resultaten verschillend gerapporteerd zijn. Daarnaast waren de studiebevindingen soms moeilijk met elkaar te vergelijken omdat de controle interventies van elkaar verschilden (indirectness) en waren er meerdere studies met een relatief kleine populatie en mede hierdoor een grote spreiding van de puntschatter van de uitkomstmaat (imprecision), waardoor de kwaliteit van dit bewijs ook naar beneden werd bijgesteld. De overall bewijskracht voor de cruciale uitkomstmaat is zeer laag.

Concluderend laten de drie geïncludeerde studies aanwijzingen zien dat ernstige complicaties (\geq graad III) in beide groepen vergelijkbaar zijn, hetgeen betekent dat beide behandelopties veilig zijn. De oorzaken van complicaties in beide groepen waren echter verschillend. Complicaties in de MIC-groep werden voornamelijk veroorzaakt door algemene anesthesie of massale bloedtransfusie, terwijl in de ablatiegroep de oorzaak van complicaties voornamelijk te wijten was aan het punctieproces (Ding, 2022). De overall bewijskracht is onvoldoende om hier een eenduidige conclusie uit te trekken.

Leverfalen wordt als een belangrijke complicatie beschouwd als het een (direct) gevolg is van de ingreep. In de literatuursamenvatting werden echter geen studies meegenomen die het effect van MIC op leverfalen rapporteerden in vergelijking met ablatie voor patiënten met een hepatocellulair carcinoom kleiner dan 3 cm.

Ondanks het minimaal invasieve karakter van MIC resulteerde het toch in grotere wonden dan percutane ablatie en moet het onder algehele anesthesie worden uitgevoerd, met als gevolg een langer verblijf in het ziekenhuis voor postoperatief herstel en pijnbestrijding (Cheng, 2022). Dezelfde studie toonde ook dat MIC en ablatie een vergelijkbare algehele overleving hadden (91.8% versus 79.2% na 5 jaar); terwijl de MIC-groep een significant betere ziektevrije overleving (49.0% versus 30.3% na 5 jaar) en lokaal recidievrije overleving (96.0% versus 63.7% na 5 jaar) had in vergelijking met de ablatie-groep.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

De effectiviteit van de twee behandelopties dient te worden afgewogen tegen de voor- en nadelen. Het nut van de respectievelijke interventie is immers niet voor iedere patiënt gelijk en hangt af van leeftijd, conditie, ligging van de tumor, co-morbiditeit en andere factoren. Daarnaast kunnen lokaal ook verschillen bestaan wat betreft ervaring en voorkeur ten aanzien van de verschillende technieken en benaderingen. Door goede voorlichting door de behandelaar over de verwachte voor- en nadelen kan in gesprek met de individuele patiënt een keuze gemaakt worden (samen beslissen).

De werkgroep is van mening dat het belangrijk is tenminste de volgende zaken goed met de patiënt te bespreken:

Een levertransplantatie kan na terugkeer van ziekte HCC die zich beperkt tot de lever onder bepaalde omstandigheden een optie zijn. De (relatieve) leeftijdsgrens voor een transplantatie van 70 jaar speelt echter een rol (zie Module Transplantatie vs resectie). Verder is belangrijk de algemene cardiovasculaire belasting en de langere opnameduur van een chirurgisch ingreep te bespreken (Shin, 2021). Deze aspecten kunnen ertoe leiden dat met name oudere patiënten vaker kiezen voor minder belastende behandelingen.

Kosten (middelenbeslag)

Zowel de korte als de lange termijn uitkomsten kunnen invloed hebben op de kosten. Helaas is dit in de literatuur voor deze uitgangsvraag niet uitgezocht.

Ding (2022) bekeek de economische effecten van microwave ablatie (MWA) en Robot-geassisteerde leverresectie en vond een groot kostenverschil tussen de twee groepen. In deze studie waren de totale medische kosten (berekening van de medische kosten en aanvullend materiaal) in de MWA-groep de helft van die in de RH-groep.

Het is echter aannemelijk dat kosten van complicaties na een resectie (MIC) hoger zijn dan na ablatie. Een behandeling met minder ernstige complicaties en een kortere opnameduur (ablatie) zal daarom zeer waarschijnlijk kosten effectiever zijn.

Ook de maatschappelijke kosten moeten worden meegewogen omdat na een techniek met een sneller herstel (ablatie) de patiënt weer eerder mee kan doen in het arbeidsproces.

De werkgroep is van mening dat de kosteneffectiviteit van de verschillende behandelingen nog moet worden uitgezocht.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

- Beschikbaarheid van een multidisciplinair team (conform SONCOS 2023 norm) met HCC expertise: hepatoloog, oncoloog, chirurg, patholoog, interventie radioloog en nucleair geneeskundige.
- Behandeling bij voorkeur in een expertiesecentra met veel ervaring van beide technieken. Dit zorgt ervoor dat een patiënt die op papier voor beide interventies geschikt is, ook daadwerkelijk beide opties krijgt aangeboden.
- Doorverwijzen naar of vroegtijdig overleg met een levertransplantatiecentrum verdient nadrukkelijk de voorkeur. Dit om te voorkomen dat bij patiënten, voor wie de ultieme behandeling een levertransplantatie is, deze optie niet of pas in een te ver gevorderd stadium overwogen wordt. Streven is dat hiermee voor elke patiënt in Nederland een gelijke toegang tot transplantatie beschikbaar is.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

De literatuur laat vergelijkbare gunstige resultaten zien voor beide behandelmogelijkheden (MIC en ablatie). De werkgroep stelt op basis van expertise dat ablatie een gunstiger complicatieprofiel heeft met minder kosten.

Onderbouwing

Achtergrond

Laparoscopische of robot-geassisteerde leverresectie is een nieuwe benadering voor de behandeling van levertumoren en er is gesuggereerd dat dit voordelen biedt ten opzichte van open leverresectie, ook bij cirrotische patiënten. In de meeste studies is de laparoscopische en/of robot-geassisteerde (minimaal invasieve chirurgie (MIC)) leverresectie vergeleken met een open leverresectie bij patiënten met HCC zonder achtergrond cirrose of (goed) gecompenseerde cirrose. Deze studies laten zien dat de laparoscopische en/of robot-geassisteerde benaderingen haalbaar zijn, met vergelijkbare korte en lange-termijn resultaten als de open chirurgie. De vraag blijft echter of de laparoscopische en/of robot-geassisteerde benadering voordelen heeft in die gevallen waarbij percutane ablatie ook een optie is. Percutane ablatie wordt gezien als een procedure met minder morbiditeit, een korter ziekenhuisverblijf en minder kosten.

Bijgevolg blijft discussie bestaan over de voorkeursaanpak wanneer zowel MIC als percutane ablatie een geldige optie lijken; dat wil zeggen bij tumoren kleiner dan 3,0 cm diameter. Hiervoor is dit systematisch overzicht van de literatuur uitgevoerd.

For the international exchange of this literature review, the next part is written in English.

Conclusies / Summary of Findings

Outcome 1- Post-operative complications

Very low GRADE	<p>Severe complication (\geqgrade III) rates are comparable in both groups, which meant that both have (extremely) high safety.</p> <p><i>Sources: (Cheng, 2022; Conticchio, 2021; Ding, 2022)</i></p>
---------------------------	---

Samenvatting literatuur

There are no RCTs that compared the treatment of HCC (<3cm) with surgery/MIV versus ablation.

Description of studies

Cheng (2022) examined the short-term and long-term outcomes of laparoscopic liver resection (LLR) and radiofrequency ablation (RFA) for patients with small HCC. They included patients with small HCC (defined as Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stage 0 or A, size ≤ 3 cm, ≤ 3 nodules on contrast CT scan or MRI with no evidence of macrovascular invasion) from April 2005 to August 2020. The median follow-up period was 34 months. In general, liver resection was first considered in all cases. All LLR (n=99) and RFA (n=31) were performed by the same team of hepatobiliary surgeons and interventional radiologists respectively. A 1:3 propensity score matching was conducted to match patients in the LLR group and RFA group. Prognostic indicators, i.e., age, gender, tumor size, tumor number, Child's grading, albumin, bilirubin, platelet count, international normalized ratio, alpha-fetoprotein level and presence of cirrhosis on imaging were chosen for propensity score calculation. All patients followed the same protocol of preoperative workup and investigations including blood tests to determine liver function and alpha fetoprotein (AFP) level, as well as radiological assessment using contrasts CT scan and/or MRI. Tumors located in segments 7 or 8 were defined as posterosuperior lesions.

Conticchio (2021) investigated short- and long-term outcomes in radiofrequency ablation (RFA) compared with laparoscopic liver resection (LLR). This multicenter retrospective study included 184 patients who were treated from January 2009 to January 2019 in hospitals in France, Spain, Switzerland, and Italy. Patients had to be Child-Pugh class A and B, older than 70 years with a single hepatocellular carcinoma with max. 3 cm diameter, without any evidence of major portal/hepatic vein branch invasion and extrahepatic disease. A 1:1 propensity score matching was conducted to decrease selection bias by building a matched group of patients to compare perioperative characteristics, short- and long-term outcomes in resection and ablation groups. After matching, 58 patients were treated with RFA and LLR, respectively.

Ding (2022) analyzed differences in operation trauma, postoperative recovery, complications, cost and oncological efficacy of the two therapies to provide support for patients and doctors in decision-making of HCC patients treated with robot-assisted hepatectomy (RH) and microwave ablation (MWA). The inclusion criteria were as follows: (a) a diagnosis of HCC with pathological confirmation; (b) Barcelona Clinic Liver Cancer stage 0-A; (c) no treatment history; and (d) more than 6 months of follow-up. The exclusion criteria were as follows: (a) combined MWA or RFA during RH; (b) palliative treatment; and (c) switching from RH to open surgery during the operation (these patients were counted as RH failure cases but were not included in the final analysis). A total of 401 eligible patients who received MWA (n = 240, 59.9%) or RH (n = 161, 40.1%) were enrolled in our study. A 1:1 propensity score matching was conducted to adjust baseline imbalances of preoperative clinical factors between the two groups.

Results

Outcome 1- Post-operative complications

Cheng (2022) reported no significant difference regarding short-term post-operative outcomes between the laparoscopic liver resection (LLR) and radiofrequency ablation (RFA) group. One patient out of 99 patients in LLR group had laparoscopic segment 5 segmentectomy performed and complicated with gallbladder

perforation required emergency laparoscopic cholecystectomy. There were no major complications (Clavien-Dindo grade 3+) among the 31 patients treated with RFA. These results are not statistically significant ($p=0.574$).

In the study of Conticchio (2021), the postoperative course did not show any evidence in the percentages of complications between the RFA and the LLR group (19 and 36%, $p=0.06$), nor in the level of severity (Clavien-Dindo grades III–IV) (0 versus 9% $p=0.06$). In neither group, death (Clavien-Dindo grade V) occurred during hospital stay.

Ding (2022) found no significant difference between robot-assisted hepatectomy (RH) and microwave ablation (MWA) in total complications, minor complications or severe complications between the two groups in the matched cohort ($n=122$, respectively). The RH group had seven (4.3%) severe complications. Three patients (Clavien-Dindo grade IV) entered the ICU after surgery due to uncontrollable fluctuating blood pressure (2 patients) and massive blood loss (1 patient), and four patients (Clavien-Dindo grade III) had severe postoperative bleeding (2 patients), hemothorax (1 patient) or bile leakage (1 patient). The MWA group had three cases (1.3%) of severe complications. All were Clavien-Dindo grade III: subcapsular hemorrhage (1 patient) and pneumothorax requiring chest tube insertion (2 patients).

Level of evidence of the literature

The evidence derived from observational studies starts at low GRADE. Each comparison can be downgraded due to one of the following reasons:

- Risk of bias: Limitations in study design or execution (Risk of bias table).
- Inconsistency: Unexplained statistical heterogeneity (results differ between studies).
- Indirectness: Evidence comes from other PICO.
- Imprecision: Confidence intervals of the overall (pooled) effect are wide, thresholds for clinical decision-making are crossed or event size is small.
- Publication bias: it is suspected that not all evidence has been published (yet).

Post-operative complications: The level of evidence was downgraded by one level because of inconsistency (the results are always measured in different ways).

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

Is minimally invasive surgery (robot or laparoscopy) preferable to ablation (stratified by segment)?

P: Hepatocellular carcinoma (HCC) patients with a tumor $<3,0$ cm, stratified by location (segments);

I: Minimally invasive surgery (MIS, robotic or laparoscopic);

C: Ablation;

O: Postoperative complications (clavien-dindo).

Relevant outcome measures

The guideline development group considered post-operative complications (Clavien-Dindo) as critical measurement for clinical decision making.

Post-operative complications were defined following Clavien Dindo system of grading surgical Complications (Dindo, 2004). These can also include morbidity and mortality that occur within 30 days after an operation.

A priori, the working group did not define other outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

Search and select (Methods)

Initially the databases Embase and Ovid/Medline were searched on 4th April 2022 with relevant search terms for systematic reviews and RCTs on minimally invasive, robotic surgery or laparoscopy in hepatocellular carcinoma. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search yielded 179 unique hits. Studies were selected based on the following criteria:

- The study population had to meet the criteria as defined in the PICO.
- The intervention and comparison had to be as defined in the PICO.
- One or more reported outcomes had to be as defined in the PICO.
- Research type: Systematic review, randomized-controlled trial.
- Articles written in English or Dutch.

Eleven studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full texts, all 11 studies were excluded. Most of them reported data that the working group considered too old (>10 years ago) due to recent developments regarding ablation such as microwave ablation, better imaging, more CT-guided, et cetera. In the meantime, also surgery has developed, with increased preference for minimally invasive surgery, robotics, and better preoperative imaging. The search included a recent meta-analysis Yang (2021) which included the relevant comparison between MIS and ablation. However, as the other included interventions were outside the scope of this review, we excluded it.

An update of the search was performed to search for observational studies after the search date of a network meta-analysis by Yang (2021). The search strategy has also been expanded to include systematic reviews and randomized controlled trials published after 4th April 2022. The updated systematic literature search resulted in another 754 hits.

The results have been deduplicated from those found previously. Studies were selected based on the following criteria: Patients with hepatocellular carcinoma, tumor smaller than 2.5/3 cm, that are either treated by minimally invasive surgery (robotic or laparoscopic) or ablation after the year 2016, data about one of the outcomes of interest were reported. Observational studies were excluded when they did not perform a propensity score analysis or that allowed more than 2 tumors (multifocal tumors). Twenty studies were selected based on title and abstract screening and, of these studies, 15 were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods). Three studies were included.

Results

Three studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2024

Laatst geautoriseerd : 01-01-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Cheng KC, Ho KM. Pure laparoscopic liver resection versus percutaneous radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma: a propensity score and multivariate analysis. *Transl Cancer Res.* 2022 Jan;11(1):43-51. doi: 10.21037/tcr-21-1045. PMID: 35261883; PMCID: PMC8841462.
- Conticchio M, Delvecchio A, Ratti F, Gelli M, Anelli FM, Laurent A, Vitali GC, Magistri P, Assirati G, Felli E, Wakabayashi T, Pessaux P, Piardi T, Di Benedetto F, de'Angelis N, Javier Briceno DF, Rampoldi AG, Adam R, Cherqui D, Aldrighetti L, Memeo R. Laparoscopic surgery versus radiofrequency ablation for the treatment of single hepatocellular carcinoma ≥ 3 cm in the elderly: a propensity score matching analysis. *HPB (Oxford).* 2022 Jan;24(1):79-86. doi: 10.1016/j.hpb.2021.05.008. Epub 2021 Jun 8. PMID: 34167892.
- Ding W, Yu J, Liu F, Yu X, Cheng Z, Han Z, Liang P. Percutaneous microwave ablation versus robot-assisted hepatectomy for early hepatocellular carcinoma: A real-world single-center study. *Dig Liver Dis.* 2022 Feb;54(2):243-250. doi: 10.1016/j.dld.2021.04.008. Epub 2021 Jul 7. PMID: 34244109.
- Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004 Aug;240(2):205-13. doi: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae. PMID: 15273542; PMCID: PMC1360123.
- Magistri P, Catellani B, Frassoni S, Guidetti C, Olivieri T, Assirati G, Caporali C, Pecchi A, Serra V, Ballarin R, Guerrini GP, Bagnardi V, Di Sandro S, Di Benedetto F. Robotic Liver Resection Versus Percutaneous Ablation for Early HCC: Short- and Long-Term Results. *Cancers (Basel).* 2020 Nov 30;12(12):3578. doi: 10.3390/cancers12123578. PMID: 33266096; PMCID: PMC7761404.
- Platform Oncologie - SONCOS. SONCOS NORMERINGSRAPPORT. Multidisciplinaire normering oncologische zorg in Nederland. 2023 Nov
- Shin SW, Ahn KS, Kim SW, Kim TS, Kim YH, Kang KJ. Liver Resection Versus Local Ablation Therapies for Hepatocellular Carcinoma Within the Milan Criteria: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg.* 2021 Apr 1;273(4):656-666. doi: 10.1097/SLA.0000000000004350. PMID: 33074898.
- Zhang YH, Su B, Sun P, Li RM, Peng XC, Cai J. Percutaneous radiofrequency ablation is superior to hepatic resection in patients with small hepatocellular carcinoma. *World J Clin Cases.* 2020 Oct 6;8(19):4380-4387. doi: 10.12998/wjcc.v8.i19.4380. PMID: 33083397; PMCID: PMC7559644.

(Niet chirurgische) lokale behandeling

De module '(Niet chirurgische) lokale behandeling' bestaat uit de volgende submodules:

- Radioembolisatie
- Combinatiebehandeling TACE en ablatie
- Stereotactische radiotherapie bij HCC-patiënten met onderliggende levercirrose

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2024

Laatst geautoriseerd : 01-01-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Radioembolisatie

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van radioembolisatie bij hepatocellulair carcinoom met BCLC stage 0-B in vergelijking met TACE?

Aanbeveling

Beslis multidisciplinair in een centrum met expertise op het gebied van behandeling van HCC (zoals beschreven in [SONCOS richtlijnen van 2023](#)) of voor patiënten met een HCC met BCLC stage 0-B, bij wie geen resectie of ablatie mogelijk is, TARE danwel TACE de voorkeur heeft.

Overweeg om TARE te verkiezen boven TACE indien er sprake is van een of meer van de volgende factoren:

- Aanwezigheid van vena porta tumor trombus (PVT)
- Falen van TACE (of niet mogelijk)
- Grootte (circa >5 cm)
- Aantal tumoren (>3-5)
- Aangedane leversegmenten (>2)
- BCLC-C op basis van porta trombose

Selectie van patiënten voor TARE en het uitvoeren van TARE zelf dient te gebeuren op basis van dosimetrie, i.e. een voldoende effectieve tumor dosis en veilige dosis op het omringende leverweefsel.

Overwegingen

Kwaliteit van het bewijs

Er is literatuuronderzoek verricht naar de verschillen in klinische uitkomsten tussen behandeling met transarteriële radio-embolisatie (TARE) in vergelijking met transarteriële chemo-embolisatie (TACE) bij patiënten met hepatocellulair carcinoom met BCLC stage 0-B. Er werden vier gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCTs) geselecteerd en uitgewerkt (Dhondt, 2022; Kolligs, 2015; Pitton, 2015; Salem, 2016).

Er werden alleen RCTs geïncludeerd in de analyse, waardoor de kwaliteit van bewijs initieel hoog was. De geïncludeerde studies hadden in wisselende mate methodologische beperkingen (risk of bias). Er was in sommige studies een risico op bias door onder andere ontoereikende documentatie, loss to follow-up en blinding. Daarnaast waren de studiebevindingen soms moeilijk met elkaar te vergelijken omdat de controle interventies van elkaar verschilden (indirectheid) en waren er meerdere studies met een relatief kleine populatie en mede hierdoor een grote spreiding van de puntschatter van de uitkomstmaat (imprecisie), waardoor de kwaliteit van dit bewijs ook naar beneden werd bijgesteld. De bewijskracht van de literatuur werd voor zowel de cruciale als belangrijke uitkomstmaten, door bovenstaande bevindingen geclassificeerd als 'laag' of 'zeer laag'.

Klinische studies naar het gebruik van medische hulpmiddelen kennen beperkingen in vergelijking met geneesmiddelenstudies. In het geval van TARE, waarbij radioactieve medische hulpmiddelen gebruikt

worden, betreft het een complexe techniek en logistiek. Vanwege relatief beperkte financiële middelen is daarnaast het vinden van een haalbaar en tegelijk betekenisvol eindpunt een uitdaging. In Nederland en andere landen behoort TARE momenteel tot de vergoede zorg voor HCC. Daarmee is TARE routinezorg, wat het uitvoeren van (vergelijkende) studies verder bemoeilijkt. Patiënten en behandelaars hebben namelijk vaak een voorkeur voor de studie arm (TARE) in vergelijking met de controle arm (TACE). De moeizame en langdurige inclusie van de PREMIERE studie (Salem, 2016) is daar een voorbeeld van. De resulterende studies hebben daardoor vaak een beperkte studiepopulatie, ondanks langdurige inclusie, en werden om die reden vaak voortijdig beëindigd. Bovendien is de beschikbare data beperkt en gaat niet verder dan progressievrije overleving. Voor TARE in deze setting is de beschikbare data echter toch van waarde.

De data van de beschreven vergelijkende studies werden bevestigd in verschillende cohortstudies. In 'early stage' BCLC 0 ziekte werd een objectieve respons gerapporteerd bij 88 tot 100% van de patiënten met een mediane solitaire tumor grootte van 2.1 tot 2.7 cm, met een maximum van 8 cm (target laesie progressie was 0-4% na 1 jaar en 0-12% na 2 jaar). Dit leidde tot inclusie van TARE in het BCLC schema als een alternatieve behandeling van HCC patiënten bij wie conventionele ablatieve technieken niet mogelijk zijn of hebben gefaald (Salem, 2021; Kim, 2022). In de grootste cohortstudie in 209 patiënten (BCLC A, n=27; BCLC B, n=68; BCLC C, n=114) werd een respons gevonden in 62% van de patiënten, met een mediane overleving van 20,3 maanden (95%CI = 16.7 tot 26.4 maanden)(Lam, 2022).

In de gepresenteerde studies werden verschillende producten gebruikt in beide armen, i.e. conventionele TACE of DEB-TACE versus hars of glas yttrium-90 (^{90}Y)-TARE. Elk product werd in twee van de vier studies toegepast en dus kruislings vergeleken. Belangrijk daarbij is dat conventionele TACE equivalent is aan DEB-TACE in deze setting (Lammer, 2010; Bzeizi, 2021). Dit mag ook verwacht worden van hars versus glas ^{90}Y -TARE, er zijn echter nooit 'head-to-head' studies uitgevoerd. In de dagelijkse routine zullen de beschikbare producten door elkaar gebruikt worden, waarbij ook holmium-166 (^{166}Ho)-TARE (Reinders, 2022) vergelijkbare resultaten laat zien. Het Zorginstituut Nederland beschouwt de drie verschillende producten dan ook als 'technisch equivalente varianten' van TARE.

Concluderend laten de vier geïnccludeerde studies aanwijzingen zien voor een mogelijk positief effect van TARE op lokale tumorcontrole, respons en succespercentage (downstaging/bridging) in vergelijking met TACE. Er werden klinisch relevante verschillen gevonden voor meerdere uitkomstmaten, maar de algehele bewijskracht is onvoldoende om hier een eenduidige conclusie uit te trekken.

Voor- en nadelen van de interventie (TARE)

TACE is in de analyse beschouwd als de controle arm, omdat dit momenteel de (inter)nationale standard of care is bij irresectabele BCLC 0-B patiënten bij wie ablatieve technieken niet mogelijk zijn.

Patiënten met een tumor trombus in de vena porta (PVT) worden, in tegenstelling tot TACE, wel behandeld middels TARE. Bovendien kunnen patiënten met beperkte ziekte buiten de lever, meerdere tumoren (>3-5) en grotere tumoren (>5 cm) baat hebben van TARE als een lokale behandeloptie in plaats van systemische behandeling. TARE heeft dus een bredere indicatie dan TACE. De DOSISPHERE-01 studie includeerde 41/60 patiënten met PVT en een protocollaire tumor grootte van >7 cm met een geïnccludeerde gemiddelde grootte van >10 cm. Maar ook in eerdere stadia (zonder PVT) werden grotere tumoren middels TARE

behandeld met een solitaire tumor grootte van maximaal 8 cm (Salem, 2021). De belangrijkste uitgevoerde studies naar TACE versus 'best supportive care' includeerden tumoren met een kleinere gemiddelde grootte van 4,9 cm (Llovet, 2002) en 7,0 cm (Lo, 2002) met gemiddeld 2,8 TACE behandelingen (range 1-8) en 4,5 TACE behandelingen (range 1 tot 15), respectievelijk.

De beschreven studies in deze analyse gebruikten allen een zogenaamde niet-geïndividualiseerde methode. Dit betekende dat voor alle behandelingen een gemiddelde dosis gehanteerd werd in plaats van een geïndividualiseerde dosis, waarbij voor iedere individuele patiënt een voldoende effectieve tumor dosis berekend wordt met een acceptabel veilige dosis in het omringende leverweefsel. Verschillende studies leverden bewijs voor deze benadering in HCC (Garin, 2021). In de DOSISPHERE-01 studie werden 60 'intermediate/advanced stage' BCLC B-C HCC patiënten gerandomiseerd voor beide benaderingen. De gevonden respons verdubbelde in de studie arm (36% versus 71%; $p < 0.0001$), wat leidde tot verbetering van de algehele en progressievrije overleving. Het is waarschijnlijk dat bij gebruik van een individueel behandelplan voor TARE, de resultaten in vergelijking met TACE verder zullen verbeteren. In Nederland wordt deze geïndividualiseerde benadering overal toegepast en beschouwd als 'state-of-the-art' TARE, waarbij gepubliceerde internationale richtlijnen geconsulteerd kunnen worden (Weber, 2022).

Een nadeel van TARE is de complexiteit van het gehele behandeltraject. Dit geldt voor selectie van de juiste patiënten, de voorbereidende angiografie, behandelstrategie, het opstellen van een persoonlijk behandelplan, de complexe keten van bestellen, plannen, productie en levering van de radioactieve microsferen, en de bijbehorende stralingshygienische maatregelen.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

TACE bestaat meestal uit meerdere behandelingen, meer dan TARE, en kan daarmee als meer belastend worden ervaren. Zowel TACE als TARE worden goed verdragen, er is geen bewijs dat TACE of TARE meer of minder complicaties zou laten zien.

Kosten (middelenbeslag)

Er werden verschillende studies uitgevoerd naar de kosteneffectiviteit van TARE in vergelijking met TACE. In een studie uit de Verenigde Staten bij >5000 HCC patiënten uit de 'United Network for Organ Sharing' (UNOS) database (solitair HCC <3 cm; overbrugging naar transplantatie) had thermale ablatie de beste kosteneffectiviteit, gevolgd door TARE en TACE. Ten opzichte van TACE had TARE een betere kosteneffectiviteit met een 'incremental cost-effectiveness ratio' van 29.600 dollar/QALY (Wu, 2023).

De betere kosteneffectiviteit van TARE wordt voornamelijk verklaard door het feit dat TACE uit meerdere behandelingen bestaat. Dit werd bevestigd in een studie waarbij dit de enige variabele was die de optimale strategie deed veranderen van TACE naar TARE (Ray, 2012).

De betere kosteneffectiviteit van TARE werd daarnaast ook bevestigd in patiënten met meer uitgebreide ziekte, grotere tumoren en meer tumoren. Hierbij speelt ook weer het aantal TACE behandelingen dat nodig is om de meer uitgebreide ziekte adequaat te behandelen een grote rol bij de betere kosteneffectiviteit van TARE in vergelijking met TACE (Rostambeigi, 2014).

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De werkgroep is van mening dat er geen bezwaren of voorwaarden zijn voor aanvaardbaarheid, haalbaarheid of implementatie van de aanbeveling.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Een aantal criteria leidt tot falen van TACE in 'intermediate stage' BCLC B HCC. Deze criteria zijn tumor grootte (>5 cm) en aantal (>3 tumoren). Dit werd bevestigd met klinische data (Kudo, 2014; Yamakado, 2014). Mede om die reden raden experts aan om TACE superselectief toe te passen, in patiënten met <5 tumoren, met een maximum van twee aangedane segmenten, en alleen bij tumoren <5 cm (de Baere, 2022). Voor BCLC-C op basis van porta trombose geniet TARE de voorkeur.

Aanwezigheid van PVT, het aantal benodigde behandelcycli (kosteneffectiviteit), tumor grootte en tumor aantal, zijn belangrijke criteria die de individuele keuze voor TARE kunnen bepalen, zeker als het opstellen van een persoonlijk behandelplan daarin meegenomen wordt.

Onderbouwing

Achtergrond

In het huidige Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) behandel-schema wordt radioembolisatie als behandeloptie voorgesteld in (very) early stage (stage 0-A). Dit is in 2022 toegevoegd.

In Nederland wordt in de praktijk radioembolisatie doorgaans toegepast in BCLC stage A-C. In deze module wordt gekeken naar de rol van radioembolisatie in BCLC stage 0-B in vergelijking met transarteriële chemoembolisatie (TACE).

Conclusies / Summary of Findings

Local tumor control

<p>Low GRADE</p>	<p>Radioembolization (TARE) may result in a higher local tumor control than chemoembolization (TACE) in patients with hepatocellular carcinoma with BCLC stage 0-B, but the evidence is uncertain.</p> <p><i>Sources: (Kolligs, 2015; Salem, 2016)</i></p>
-----------------------------	---

Response rate

<p>Very low GRADE</p>	<p>Radioembolization (TARE) may result in a higher response rate than chemoembolization (TACE) in patients with hepatocellular carcinoma with BCLC stage 0-B, but the evidence is very uncertain.</p> <p><i>Sources: (Kolligs, 2015; Salem, 2016; Dhondt, 2022)</i></p>
----------------------------------	--

Success rate

Very low GRADE	<p>Radioembolization (TARE) may result in a higher success rate than chemoembolization (TACE) in patients with hepatocellular carcinoma with BCLC stage 0-B, but the evidence is very uncertain.</p> <p><i>Sources: (Kolligs, 2015; Pitton, 2015; Salem, 2016; Dhondt, 2022)</i></p>
-----------------------	---

Overall survival

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of radioembolization (TARE) on overall survival compared with the effect of chemoembolization (TACE) in patients with hepatocellular carcinoma with BCLC stage 0-B.</p> <p><i>Sources: (Kolligs, 2015; Pitton, 2015; Salem, 2016; Dhondt, 2022)</i></p>
-----------------------	---

Progression-free survival

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of radioembolization (TARE) on progression-free survival compared with the effect of chemoembolization (TACE) in patients with hepatocellular carcinoma with BCLC stage 0-B.</p> <p><i>Sources: (Kolligs, 2015; Pitton, 2015; Salem, 2016; Dhondt, 2022)</i></p>
-----------------------	--

Complications

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of radioembolization (TARE) on complications compared with the effect of chemoembolization (TACE) in patients with hepatocellular carcinoma with BCLC stage 0-B.</p> <p><i>Sources: (Kolligs, 2015; Pitton, 2015; Salem, 2016)</i></p>
-----------------------	--

Samenvatting literatuur

Description of studies

Yang (2020) conducted a systematic review on transarterial strategies for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. The effects of TARE, conventional TACE and drug-eluting beads (DEB-TACE) on overall survival, tumor response, and complications were evaluated. Multiple databases (PubMed, EMBASE, Google Scholar, and Cochrane) were searched up to July 2019. Twenty-eight studies were included, of which eight randomized controlled trials (RCTs). In three RCTs (**Kolligs, 2015; Pitton, 2015; Salem, 2016**), TACE was compared with TARE. The other five RCTs were not evaluated in this literature analysis, as these compared conventional TACE to DEB-TACE.

Kolligs (2015) investigated the quality of life, efficacy and safety of TARE compared to conventional TACE in an open-label multicenter pilot study (the *SIRTACE* study). Patients with unresectable HCC, Child-Pugh \leq B7, ECOG performance status \leq 2 and \leq 5 liver lesions (\leq 20 cm total maximum diameter) without extrahepatic spread were considered eligible. Patients with BCLC stage C were also included. Any patients with significant extrahepatic uptake on ^{99m}Tc -MAA scan precluding safe administration of TARE or $>15\%$ arteriovenous

shunting from liver to lungs were excluded. A total of 13 patients was randomized into the TARE group (mean age 65.8 ± 6.7 ; 85% male) and 15 into the cTACE group (mean age 66.7 ± 9.0 ; 87% male). Only 18 of 28 complete cases were available for statistical analysis.

Pitton (2015) investigated the efficacy of TARE compared to DEB-TACE in a prospective, single-center, randomized trial. Patients with histologically proven unresectable N0, M0 HCC were included. The main exclusion criteria were feasibility for curative treatment, previous TACE or TARE, Child-Pugh stage C, BCLC stage C, ECOG performance status >0 , tumor involvement $>50\%$ of the liver and extrahepatic tumor spread. A total of 12 patients was randomized into the TARE group (mean age 71.8 ± 7.2 ; 67% male) and 12 into the DEB-TACE group (mean age 70.5 ± 9.0 ; 83% male).

Salem (2016) compared the effects of TARE and conventional TACE in a randomized, phase 2 study (the *PREMIERE* study). Inclusion criteria were image/biopsy-proven HCC by guidelines, unablatable/unresectable disease, no vascular invasion, Child-Pugh A/B, bilirubin level of 2.0 mg/dL or less, and aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase 5 times the upper limit of normal or less. Exclusion criteria were infiltrative/bulky disease ($\geq 70\%$ tumor burden), 50% or more tumor burden with albumin level less than 3 g/dL, cardiac comorbidities, major surgery within the past 4 weeks, or active infection. A total of 24 patients was randomized into the TARE group (median age 62, 95% CI 58 to 65; 71% male) and 21 into the cTACE group (median age 64, 95% CI 62 to 70; 76% male). The study was halted early because of slow accrual and competing studies.

One additional RCT was published after the search date of the systematic review by Yang (2020).

Dhondt (2022) investigated the efficacy and safety of TARE compared to DEB-TACE in a single-center prospective randomized controlled trial (the *TRACE* study). Patients with intermediate-stage HCC, extended to ECOG performance status 1 and those with early-stage HCC not eligible for surgery or thermoablation were considered eligible. Exclusion criteria were greater than 50% liver involvement, extrahepatic disease, invasion of the main, right, or left portal vein, bilirubin over 34 mmol/L, or over 44 mmol/L in case of a single involved segment, and Child-Pugh score higher than 7. A total of 38 patients was randomized into the TARE group (median age 67, IQR 63-72; 87% male) and 34 into the DEB-TACE group (median age 68, IQR 61-71; 88% male). The study was terminated early: the statistical conditions at interim analysis were fulfilled to reject the null hypothesis and request a halt of the study.

Results

Local tumor control (critical)

Two studies reported local tumor control.

Kolligs (2015) reported a local tumor control of 76.9% (10/13 patients) for the TARE group and 73.3% (11/15 patients) for the cTACE group and. The risk difference is 3.6%, which is not clinically relevant.

Salem (2016) defined local tumor control by enhancement criteria (WHO/EASL) and new lesions. TARE showed better local tumor control than cTACE (table 1, pattern of progression).

Table 7.1 Pattern of Progression (Salem, 2016)

Characteristic	TARE (n=23)	cTACE (n=19)
WHO	1 (4%)	5 (26%)
EASL	0 (0%)	8 (42%)
New hepatic lesions	1 (4%)	6 (32%)
Extrahepatic metastases	0 (0%)	2 (11%)

Response rate (critical)

Three studies reported response rate.

Kolligs (2015) reported a partial response rate (RECIST 1.0) of 30.8% (4/13 patients) for the TARE group and 13.3% (2/15 patients) for the cTACE group. The risk difference is 17.4%, which is clinically relevant.

Salem (2016) based the rate of response on tumor size and necrosis criteria. The EASL response was 87% (20/23 patients) for the TARE group and 74% (14/19 patients) for the cTACE group. The risk difference is 13.3%, which is clinically relevant.

Dhondt (2022) described the response rate as the percentage of participants whose best response was complete or partial according to the modified RECIST criteria. The response rate in the treated area was 94% for the TARE group and 100% for the DEB-TACE group. The response rate in the liver was 88% for the TARE group versus 87% for the DEB-TACE group. The risk differences are 6.0% and 1.0% for the treated area and the liver respectively. The risk difference for response rate in the treated area is clinically relevant. The risk difference for response rate in the liver is not clinically relevant.

Success rate (critical)

All studies reported the success rates of downstaging and/or bridging to transplant.

Kolligs (2015) reported one patient who was downstaged to liver transplantation in the TARE group (1/13 patients, 7.7%), and two patients in the cTACE group (2/15 patients, 13.3%). The risk difference is 5.6%, which is clinically relevant.

Pitton (2014) reported one patient who underwent liver transplantation in the DEB-TACE group.

Salem (2016) reported the rates of transplantation in listed patients. In the TARE group, 13 patients underwent transplantation (13/15 listed patients, 86.7%) at a median of 8.8 months (range, 4.0 to 15.3 months). In the cTACE group, 7 patients underwent transplantation (7/10 listed patients, 70.0%) at a median of 7.6 months (range, 3.0 to 17.3 months). The risk difference is 16.7%, which is clinically relevant.

Dhondt (2022) reported 10 participants in whom downstaging led to transplant in the TARE group (10/38 patients, 26.3%) and 4 patients in the DEB-TACE group (4/34 patients, 11.8%). The risk difference is 14.5%, which is clinically relevant.

Overall survival (important)

Four studies reported overall survival.

Kolligs (2015) reported a 1-year OS rate of 46.2% (6/13 patients) for the TARE group and 66.7% (10/15) for the cTACE group. The risk difference is 20.5%, which is clinically relevant.

Pitton (2015) reported a median OS of 19.4 months for the TARE group and 25.9 months for the DEB-TACE group. The hazard ratio was not reported. The difference in median OS (6.5 months in favor of the DEB-TACE group) was considered as clinically relevant.

Salem (2016) reported a median OS of 18.6 months (95% CI 7.4 to 32.5) for the TARE group and 17.7 (95% CI 8.3 to not calculable) months for the cTACE group. The hazard ratio was not reported. The difference in median OS (0.9 months in favor of the TARE group) was considered as not clinically relevant.

Dhondt (2022) reported a median OS of 30.2 months after TARE and 15.6 months after DEB-TACE (HR 0.48; 95% CI 0.28 to 0.82). The difference in median OS (14.6 months in favor of the TARE group) was considered as clinically relevant.

Progression-free survival (*important*)

Three studies reported progression-free survival (PFS).

Kolligs (2015) reported a median PFS of 3.6 months (95% CI 2.3 to 6.2) for the TARE group and 3.7 months (95% CI 1.6 to 11.0) for the cTACE group. The hazard ratio was not reported. The difference in median PFS (0.1 months in favor of the cTACE group) was considered as not clinically relevant.

Pitton (2015) reported a median PFS of 5.9 months for the TARE group and 7.1 months for the DEB-TACE group. During follow-up, seven patients died in each group (7/12 patients, 58.3% for both groups). The hazard ratio was not reported. The difference in median PFS (1.2 months in favor of the DEB-TACE group) was considered as clinically relevant.

Dhondt (2022) reported a median PFS of 11.8 months after TARE and 9.1 months after DEB-TACE (HR 0.40; 95% CI 0.24 to 0.67). The difference in median PFS (2.7 months in favor of the TARE group) was considered as clinically relevant.

One study reported time to progression (TTP).

Salem (2016) reported that the TTP was not reached for the TARE group (>26 months). The median TTP for the cTACE group was 6.8 months (HR 0.122; 95% CI 0.027 to 0.557). This difference was considered as clinically relevant.

Complications (*important*)

Two studies reported complications.

Kolligs (2015) reported two serious treatment-related adverse events in the TARE group (2/13 patients) and two in the cTACE group (2/15 patients). These included grade 3 infection (TARE and cTACE), grade 3 post-TACE syndrome accompanied by a grade 4 increase in AST (cTACE), and grade 3 hyperbilirubinemia (TARE).

Salem (2015) reported grade 3 or 4 clinical toxicities and laboratory toxicities. In the TARE group, there was one clinical toxicity (abdominal pain, 1/24 patients). In the cTACE group, there were no clinical toxicities (0/19 patients). There were five laboratory toxicities in the TARE group (↑ serum bilirubin (1/19), ↑ AST (2/19), neutropenia (2/19)) and four in the cTACE group (↓ albumin (1/24), ↑ serum bilirubin (2/24), leukopenia (1/24)).

Pitton (2015) listed causes of death and clinical events in both groups but did not report numbers of serious adverse events for both groups.

Level of evidence of the literature

The level of evidence of randomized controlled trials is considered high according to the GRADE methodology. Therefore, the level of evidence of these cohort studies starts at high GRADE.

Local tumor control

The level of evidence regarding the outcome measure **local tumor control** was downgraded by two levels because of study limitations (risk of bias (see RoB assessment), -1) and low number of patients (imprecision, -1). The level of evidence was therefore graded as low.

Response rate

The level of evidence regarding the outcome measure **response rate** was downgraded by three levels because of study limitations (risk of bias (see RoB assessment), -1), indirectness (-1; use of different treatment regimens in the control group) and low number of patients (imprecision, -1). The level of evidence was therefore graded as very low.

Success rate

The level of evidence regarding the outcome measure **success rate** was downgraded by three levels because of study limitations (risk of bias (see RoB assessment), -1), indirectness (-1; use of different treatment regimens in the control group) and low number of patients (imprecision, -1). The level of evidence was therefore graded as very low.

Overall survival

The level of evidence regarding the outcome measure **overall survival** was downgraded by three levels because of study limitations (risk of bias (see RoB assessment), -1), indirectness (-1; use of different treatment regimens in the control group) and low number of patients (imprecision, -1). The level of evidence was therefore graded as very low.

Progression-free survival

The level of evidence regarding the outcome measure **progression-free survival** was downgraded by three levels because of study limitations (risk of bias (see RoB assessment),

-1), indirectness (-1; use of different treatment regimens in the control group) and low number of patients (imprecision, -1). The level of evidence was therefore graded as very low.

Complications

The level of evidence regarding the outcome measure **complications** was downgraded by three levels because of study limitations (risk of bias (see RoB assessment), -1), indirectness (-1; use of different treatment regimens in the control group) and low number of patients (imprecision, -1). The level of evidence was therefore graded as very low.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What is the effectiveness of transarterial radioembolization (TARE) versus transarterial chemoembolization (TACE) in patients with hepatocellular carcinoma with BCLC stage 0-B?

P: Patients with hepatocellular carcinoma with BCLC stage 0-B;

I: Radioembolization (transarterial radioembolization (TARE));

C: Chemoembolization (transarterial chemoembolization (TACE));

O: Local tumor control, response rate, success rate, overall survival, progression-free survival, complications.

Relevant outcome measures

The guideline development group considered local tumor control, response rate and success rate as critical outcome measures for decision making; and overall survival, progression-free survival, quality of life and complications as important outcome measures for decision making.

The guideline development group defined the outcome measures as follows:

- Local tumor control: Lack of tumor progression (complete response + partial response + stable disease).
- Response rate: Complete response (disappearance of all target lesions) + partial response (at least 30% decrease in the sum of target lesions).
- Success rate: Rate of downstaging success (decrease of tumor burden to within Milan criteria) + rate of bridging success (patients receiving a liver transplantation after neo-adjuvant therapy).
- Overall survival: Time to death from any cause with a minimum follow-up of one year.
- Progression-free survival: Time from randomization or initiation of treatment to the occurrence of disease progression or death from any cause.
- Complications: Adverse events following treatment (grade 3 and higher or major/serious adverse events).

The working group arbitrarily defined the following differences as a minimal clinically (patient) important difference:

- Local tumor control: Absolute difference >5%.
- Response rate: Absolute difference >5%.
- Success rate: Absolute difference >5%.

- Overall survival: Absolute difference >5% or absolute difference >3% and Hazard Ratio (HR) <0.7.
- Progression-free survival: Absolute difference >5% or absolute difference >3% and Hazard Ratio (HR) <0.7.
- Complications: Absolute difference >3% for lethal complications, or >10% for serious complications.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 01-01-2000 until 08-02-2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 340 hits.

Studies were selected based on the following criteria:

- Systematic reviews or randomized controlled trials;
- full-text English language publication;
- complying with the PICO criteria.

Forty-three studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 42 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods). One systematic review comparing radioembolization to chemoembolization was selected. One additional RCT was included.

Results

One systematic review was selected, of which three RCTs were extracted. One additional RCT was included, resulting in four studies for the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2024

Laatst geautoriseerd : 01-01-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Bzeizi KI, Arabi M, Jamshidi N, Albenmoussa A, Sanai FM, Al-Hamoudi W, Alghamdi S, Broering D, Alqahtani SA. Conventional Transarterial Chemoembolization Versus Drug-Eluting Beads in Patients with Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2021 Dec 7;13(24):6172. doi: 10.3390/cancers13246172. PMID: 34944792; PMCID: PMC8699068.

de Baere T, Ronot M, Chung JW, Golfieri R, Kloeckner R, Park JW, Gebauer B, Kibriya N, Ananthakrishnan G, Miyayama S. Initiative on Superselective Conventional Transarterial Chemoembolization Results (INSPIRE). *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2022 Oct;45(10):1430-1440. doi: 10.1007/s00270-022-03233-9. Epub 2022 Aug 17. PMID: 35978174; PMCID: PMC9499883.

Dhondt E, Lambert B, Hermie L, Huyck L, Vanlangenhove P, Geerts A, Verhelst X, Aerts M, Vanlander A, Berrevoet F, Troisi RI, Van Vlierberghe H, Defreyne L. 90Y Radioembolization versus Drug-eluting Bead Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Results from the TRACE Phase II Randomized Controlled Trial. *Radiology*. 2022 Jun;303(3):699-710. doi: 10.1148/radiol.211806. Epub 2022 Mar 8. PMID: 35258371.

Garin E, Tselikas L, Guiu B, Chalaye J, Edeline J, de Baere T, Assenat E, Tacher V, Robert C, Terroir-Cassou-Mounat M, Mariano-Goulart D, Amadeo G, Palard X, Hollebecque A, Kafrouni M, Regnault H, Boudjema K, Grimaldi S, Fourcade M,

- Kobeiter H, Vibert E, Le Sourd S, Piron L, Sommacale D, Laffont S, Campillo-Gimenez B, Rolland Y; DOSISPHERE-01 Study Group. Personalised versus standard dosimetry approach of selective internal radiation therapy in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma (DOSISPHERE-01): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jan;6(1):17-29. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30290-9. Epub 2020 Nov 7. PMID: 33166497.
- Kim E, Sher A, Abboud G, Schwartz M, Facciuto M, Tabrizian P, Knešarek K, Fischman A, Patel R, Nowakowski S, Llovet J, Taouli B, Lookstein R. Radiation segmentectomy for curative intent of unresectable very early to early stage hepatocellular carcinoma (RASER): a single-centre, single-arm study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022 Sep;7(9):843-850. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00091-7. Epub 2022 May 23. PMID: 35617978.
- Kolligs FT, Bilbao JI, Jakobs T, Iñarrairaegui M, Nagel JM, Rodriguez M, Haug A, D'Avola D, op den Winkel M, Martinez-Cuesta A, Trumm C, Benito A, Tatsch K, Zech CJ, Hoffmann RT, Sangro B. Pilot randomized trial of selective internal radiation therapy versus. chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma. *Liver Int*. 2015 Jun;35(6):1715-21. doi: 10.1111/liv.12750. Epub 2015 Jan 17. PMID: 25443863.
- Kudo M, Matsui O, Izumi N, Kadoya M, Okusaka T, Miyayama S, Yamakado K, Tsuchiya K, Ueshima K, Hiraoka A, Ikeda M, Ogasawara S, Yamashita T, Minami T; Liver Cancer Study Group of Japan. Transarterial chemoembolization failure/refractoriness: JSH-LCSGJ criteria 2014 update. *Oncology*. 2014;87 Suppl 1:22-31. doi: 10.1159/000368142. Epub 2014 Nov 22. Erratum in: *Oncology*. 2015;89 Suppl 2():71-2. PMID: 25427730.
- Lam M, Garin E, Maccauro M, Kappadath SC, Sze DY, Turkmen C, Cantasdemir M, Haste P, Herrmann K, Alsuhaibani HS, Dreher M, Fowers KD, Salem R. A global evaluation of advanced dosimetry in transarterial radioembolization of hepatocellular carcinoma with Yttrium-90: the TARGET study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022 Aug;49(10):3340-3352. doi: 10.1007/s00259-022-05774-0. Epub 2022 Apr 8. PMID: 35394152; PMCID: PMC9308596.
- Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, Pitton M, Sergent G, Pfammatter T, Terraz S, Benhamou Y, Avajon Y, Gruenberger T, Pomoni M, Langenberger H, Schuchmann M, Dumortier J, Mueller C, Chevallier P, Lencioni R; PRECISION V Investigators. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010 Feb;33(1):41-52. doi: 10.1007/s00270-009-9711-7. Epub 2009 Nov 12. PMID: 19908093; PMCID: PMC2816794.
- Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, Ayuso C, Sala M, Muchart J, Solà R, Rodés J, Bruix J; Barcelona Live Cancer Group. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002 May 18;359(9319):1734-9. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08649-X. PMID: 12049862.
- Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, Fan ST, Wong J. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2002 May;35(5):1164-71. doi: 10.1053/jhep.2002.33156. PMID: 11981766.
- Pitton MB, Kloeckner R, Ruckes C, Wirth GM, Eichhorn W, Wörns MA, Weinmann A, Schreckenberger M, Galle PR, Otto G, Dueber C. Randomized comparison of selective internal radiotherapy (SIRT) versus drug-eluting bead transarterial chemoembolization (DEB-TACE) for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2015 Apr;38(2):352-60. doi: 10.1007/s00270-014-1012-0. Epub 2014 Nov 7. PMID: 25373796; PMCID: PMC4355443.
- Ray CE Jr, Battaglia C, Libby AM, Prochazka A, Xu S, Funaki B. Interventional radiologic treatment of hepatocellular carcinoma-a cost analysis from the payer perspective. *J Vasc Interv Radiol*. 2012 Mar;23(3):306-14. doi: 10.1016/j.jvir.2011.11.016. Epub 2012 Jan 25. PMID: 22277271.
- Reinders MTM, van Erpecum KJ, Smits MLJ, Braat AJAT, Bruijne J, Bruijnen R, Sprengers D, Man RA, Vegt E, IJzermans JNM, Moelker A, Lam MGEH. Safety and Efficacy of 166Ho Radioembolization in Hepatocellular Carcinoma: The HEPAR Primary Study. *J Nucl Med*. 2022 Dec;63(12):1891-1898. doi: 10.2967/jnumed.122.263823. Epub 2022 May 19. PMID: 35589409; PMCID: PMC9730925.
- Rostambeigi N, Dekarske AS, Austin EE, Goltzarian J, Cressman EN. Cost effectiveness of radioembolization compared with conventional transarterial chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. 2014 Jul;25(7):1075-84. doi: 10.1016/j.jvir.2014.04.014. Epub 2014 May 24. PMID: 24861664.
- Salem R, Gordon AC, Mouli S, Hickey R, Kallini J, Gabr A, Mulcahy MF, Baker T, Abecassis M, Miller FH, Yaghamai V, Sato K, Desai K, Thornburg B, Benson AB, Rademaker A, Ganger D, Kulik L, Lewandowski RJ. Y90 Radioembolization Significantly Prolongs Time to Progression Compared With Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2016 Dec;151(6):1155-1163.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2016.08.029. Epub 2016 Aug 27. PMID: 27575820;

PMCID: PMC5124387.

Salem R, Johnson GE, Kim E, Riaz A, Bishay V, Boucher E, Fowers K, Lewandowski R, Padia SA. Yttrium-90 Radioembolization for the Treatment of Solitary, Unresectable HCC: The LEGACY Study. *Hepatology*. 2021 Nov;74(5):2342-2352. doi: 10.1002/hep.31819. Epub 2021 Jun 11. PMID: 33739462; PMCID: PMC8596669.

Weber M, Lam M, Chiesa C, Konijnenberg M, Cremonesi M, Flamen P, Gnesin S, Bodei L, Kracmerova T, Luster M, Garin E, Herrmann K. EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022 Apr;49(5):1682-1699. doi: 10.1007/s00259-021-05600-z. Epub 2022 Feb 11. PMID: 35146577; PMCID: PMC8940802.

Wu X, Heller M, Kwong A, Fidelman N, Mehta N. Cost-Effectiveness Analysis of Interventional Liver-Directed Therapies for a Single, Small Hepatocellular Carcinoma in Liver Transplant Candidates. *J Vasc Interv Radiol*. 2023 Feb 16:S1051-0443(23)00170-7. doi: 10.1016/j.jvir.2023.02.016. Epub ahead of print. PMID: 36804296.

Yamakado K, Miyayama S, Hirota S, Mizunuma K, Nakamura K, Inaba Y, Maeda H, Matsuo K, Nishida N, Aramaki T, Anai H, Koura S, Oikawa S, Watanabe K, Yasumoto T, Furuichi K, Yamaguchi M. Subgrouping of intermediate-stage (BCLC stage B) hepatocellular carcinoma based on tumor number and size and Child-Pugh grade correlated with prognosis after transarterial chemoembolization. *Jpn J Radiol*. 2014 May;32(5):260-5. doi: 10.1007/s11604-014-0298-9. Epub 2014 Mar 11. PMID: 24615165.

Yang B, Liang J, Qu Z, Yang F, Liao Z, Gou H. Transarterial strategies for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: A systematic review. *PLoS One*. 2020 Feb 19;15(2):e0227475. doi: 10.1371/journal.pone.0227475. Erratum in: *PLoS One*. 2020 Mar 6;15(3):e0230369. PMID: 32074102; PMCID: PMC7029952.

Combinatiebehandeling TACE en ablatie

Uitgangsvraag

Wat is de plaatsbepaling van een combinatiebehandeling van TACE en ablatie?

Aanbeveling

Overweeg TACE voorafgaand aan ablatie (tijdsinterval 4 tot 6 weken) bij patiënten met een irresectabel solitair HCC van 3-5 cm waarbij een ablatie wordt overwogen waar er twijfel is of er adequate ablatiemarges kunnen worden bereikt.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is literatuuronderzoek verricht naar de verschillen in klinische uitkomsten tussen een combinatiebehandeling met transarteriële radio-embolisatie (TACE) en ablatie in vergelijking met TACE of ablatie alleen bij patiënten met early-stage hepatocellulair carcinoom. Er werden acht gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCTs) geselecteerd en uitgewerkt (Liu, 2011; Liu, 2014; Morimoto, 2010; Peng, 2012; Peng, 2013; Sheta, 2016; Zaitoun, 2021; Zhang, 2021).

Bij de meeste studies waren de lesies tussen de 3 en 5 cm. Enkele studies keken (ook) naar grotere lesies. Conclusies en aanbevelingen binnen deze module beperken zich tot lesies tussen de 3 en 5 cm, omdat ablatie in de regel in Nederland niet wordt toegepast bij lesies boven de 5 cm. Het aantal patiënten in de studies met grotere lesies is zeer beperkt.

Er werden alleen RCTs geïnccludeerd in de analyse, waardoor de kwaliteit van bewijs initieel hoog was. De geïnccludeerde studies hadden in wisselende mate methodologische beperkingen (risk of bias). Er was in sommige studies een risico op bias door onder andere ontoereikende documentatie, loss of follow-up en blinding. Daarnaast waren de studiebevindingen soms moeilijk met elkaar te vergelijken omdat de controle interventies en de populaties van elkaar verschilden (indirectness) en waren er meerdere studies met een relatief kleine populatie en mede hierdoor een grote spreiding van de puntschatter van de uitkomstmaat (imprecision), waardoor de kwaliteit van dit bewijs ook naar beneden werd bijgesteld. De bewijskracht van de literatuur werd voor zowel de cruciale als belangrijke uitkomstmaten, door bovenstaande bevindingen gegradeerd als 'laag' of 'zeer laag'.

De geïnccludeerde studies zijn allen uitgevoerd in niet-westerse populaties en het ontbreekt aan studies die de resultaten bevestigen in een overwegend kaukasische patiëntenpopulatie met een andere etiologie voor cirrose en HCC. Daarbij zijn de meeste studies gedateerd en uitgevoerd met RFA. In recente jaren zijn ablatiesystemen verbeterd en is in veel centra RFA (groten)deels vervangen door MWA. Bovendien zijn recidiefpercentages hedentendage ook bij grotere lesies (3 tot 5 cm) laag wanneer gebruik gemaakt wordt van geavanceerde planningssoftware, naaldpositioneringssystemen, multiële naalden en/of confirmatiesoftware (Beermann, 2020; Laimer, 2020; Schullian, 2022). Wanneer gebruik gemaakt wordt van deze technologieën is er grotere zekerheid op het behalen van technisch succes, i.e. complete tumorablatie met een adequate marge, en is het onzeker of (neo)adjuvante TACE nog van meerwaarde is (Laimer, 2020;

Rai, 2023). Bij patiënten bij wie er op voorhand twijfel is of er adequate marges kunnen worden behaald door bijvoorbeeld een centrale ligging of nabijgelegen groot bloedvat, kan worden overwogen neoadjuvant TACE te verrichten met het doel de lesie in grootte te doen afnemen en zo wel adequate marges te verkrijgen.

Tussen de verschillende studies waren er aanzienlijke verschillen in gebruikte materialen en het interval tussen TACE en ablatie. Er is op dit moment geen eenduidige aanbeveling te geven welke technieken de voorkeur genieten (RFA of MWA, conventionele TACE of drug-eluting bead TACE) of het interval dat dient te worden aangehouden tussen TACE en ablatie (Hendriks, 2021). In zeven van de acht geïnccludeerde studies werd TACE verricht voorafgaand aan de ablatie.

In deze module is combinatietherapie met TACE en ablatie onderzocht bij de behandeling van één en dezelfde lesie. Er is geen analyse verricht naar de combinatie behandeling bij verschillende lesies. Bij individuele patiënten kunnen er redenen zijn de ene lesie met ablatie te behandelen en een andere met TACE. Hierover wordt binnen deze module geen uitspraak gedaan.

Concluderend laten de acht geïnccludeerde studies aanwijzingen zien voor een mogelijk positief effect van de combinatiebehandeling van TACE en ablatie op totale overleving, ziektevrije overleving en lokale tumorcontrole bij patiënten met tumoren van 3 tot 5 cm. Er werden klinisch relevante verschillen gevonden voor meerdere uitkomstmaten, maar de totale bewijskracht is onvoldoende om hier een eenduidige conclusie uit te trekken.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

De combinatietherapie met TACE en ablatie resulteert in een grotere belasting voor de patiënt ten opzichte van een van beide behandelingen alleen. In de meeste studies wordt er een interval van 2 tot 4 weken tussen TACE en ablatie aangehouden. Voor patiënten betekent dit een extra opname en langer behandeltraject. Bovendien vergroot de extra behandeling mogelijk de kans op complicaties. De geïnccludeerde studies vonden evenwel geen significant hoger percentage complicaties bij de combinatie TACE en ablatie ten opzichte van ablatie alleen, maar de kwaliteit van het bewijs hiervoor werd als zeer onzeker beoordeeld. In individuele patiënten (zie overwegingen hierboven) kunnen de extra belasting en risico's mogelijk opwegen tegen de potentieel hogere effectiviteit van de combinatiebehandeling.

Kosten (middelenbeslag)

De kosten van combinatiebehandeling en de benodigde inzet van medisch personeel en faciliteiten zijn hoger in geval van de combinatietherapie ten opzichte van monotherapie. Er is in het kader van deze richtlijn geen kostenanalyse verricht. De geïnccludeerde studies wijzen op een betere ziektevrije overleving en lager lokaal recidief percentage. Het ligt in de rede dat dat leidt tot een afname van het aantal reïnterventies wat kan compenseren voor de initieel hogere kosten van de combinatiebehandeling. Het beschikbare wetenschappelijk bewijs werd echter als laag tot zeer laag beschouwd en er kan derhalve geen eenduidige conclusie worden getrokken. Over kosteneffectiviteit van de combinatiebehandeling kan geen uitspraak worden gedaan.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De werkgroep is van mening dat er geen bezwaren of voorwaarden zijn voor aanvaardbaarheid, haalbaarheid of implementatie van de aanbeveling.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Er zijn verschillende gerandomiseerde studies die aantonen dat de combinatie TACE plus ablatie superieur is ten opzichte van ablatie alleen bij patiënten met een HCC groter dan 3 cm. We berekenden op basis van de geïnccludeerde studies een relatief risico van respectievelijk 0.33 (95% CI: 0.16 to 0.66) en 0.65 (0.52 to 0.82) voor totale overleving na 1 en 3 jaar, ten gunste van de combinatiebehandeling. Dit heeft evenwel niet geleid tot een harde aanbeveling de combinatietherapie standaard aan te bieden in de klinische praktijk. Volgens de GRADE systematiek is de bewijskracht van onderliggende studies laag. De beschikbare studies kennen methodologische beperkingen en zijn niet gevalideerd in westerse populaties. Bovendien zijn de meeste studies gedateerd; sinds het verschijnen van deze studies zijn de ablatietechnieken en resultaten verbeterd (Cassinotto, 2021; Laimer, 2020; Puijk, 2022; Schullian, 2022). Daar staat niet alleen tegenover dat de verschillende studies wijzen op een gunstig effect, maar ook dat de rationale voor neoadjuvante TACE sterk is. Ten eerste leidt TACE tot krimp van een lesie, waardoor het makkelijker wordt een lesie compleet te ableren met voldoende marge. Ten tweede is als gevolg van de afsluiting van tumor-voedende arterieën, er een kleinere kans op een recidief als gevolg van 'heat-sink'. Ten derde vormt TACE een behandeling voor eventuele satelliet-metastasen, die nabij maar net buiten de ablatiezone zijn gelegen. Satelliet-metastasen komen zeer frequent voor bij HCC, met name bij grotere lesies, en liggen meestal in nabijheid van de primaire tumor.

Voorname overwegingen hebben ertoe geleid dat twijfel persisteert over de toegevoegde waarde van neoadjuvante TACE bij patiënten met een HCC van 3-5 cm waarbij een ablatie is gekozen als behandeling van keuze. Er lijkt voldoende grond om dit aan te bevelen voor patiënten waarbij er twijfel bestaat of voldoende marge kan worden behaald. Met de TACE wordt dan beoogd de lesie te laten krimpen om zo een ablatie met voldoende marge te vergemakkelijken.

Onderbouwing

Achtergrond

Voor een solitair hepatocellulair carcinoom (HCC) tot 2 cm is de effectiviteit van ablatie vergelijkbaar met die van resectie. Bij grotere tumoren wordt doorgaans de voorkeur gegeven aan resectie. In het algemeen wordt de kans op een lokaal recidief na ablatie groter geacht dan na resectie bij tumoren groter dan 2 tot 3 cm. De resultaten van ablatie zijn in voorbije jaren evenwel steeds beter geworden, dankzij verbeteringen in ablatiesystemen en naaldpositionering. Daarbij is een aanzienlijk deel van de patiënten met een tumor >2 cm geen kandidaat voor resectie, ten gevolge van cirrose met portale hypertensie, hoge leeftijd, co-morbiditeit en/of een ongunstige ligging van de tumor.

Om de effectiviteit van ablatie bij grotere tumoren te vergroten, zijn er diverse trials verricht waarbij ablatie is gecombineerd met transarteriële chemoembolisatie (TACE). De combinatie met TACE is mogelijk effectiever dan ablatie alleen.

Conclusies / Summary of Findings

Overall survival

<p>Low GRADE</p>	<p>Combination therapy of TACE and ablation may result in a higher overall survival than TACE or ablation alone in patients with early-stage hepatocellular carcinoma, but the evidence is uncertain.</p> <p><i>Sources: (Liu, 2011; Morimoto, 2010; Peng, 2012; Peng, 2013; Zaitoun, 2021; Zhang, 2021)</i></p>
-----------------------------	---

Disease-free survival

<p>Low GRADE</p>	<p>Combination therapy of TACE and ablation may result in a higher disease-free survival than ablation alone in patients with early-stage hepatocellular carcinoma, but the evidence is uncertain.</p> <p><i>Sources: (Peng, 2012; Peng, 2013; Zhang, 2021)</i></p>
-----------------------------	--

Local tumor control

<p>Very low GRADE</p>	<p>Combination therapy of TACE and ablation may result in a higher local tumor control than TACE or ablation alone in patients with early-stage hepatocellular carcinoma, but the evidence is very uncertain.</p> <p><i>Sources: (Morimoto, 2010)</i></p>
----------------------------------	--

Complications

<p>Very low GRADE</p>	<p>The evidence is very uncertain about the effect of combination therapy of TACE and ablation on complications compared with the effect of TACE or ablation alone in patients with early-stage hepatocellular carcinoma.</p> <p><i>Sources: (Liu, 2011; Morimoto, 2010; Peng, 2012; Peng, 2013; Sheta, 2016; Zaitoun, 2021)</i></p>
----------------------------------	---

Samenvatting literatuur

Description of studies

Li (2021) conducted a systematic review on hyperthermia ablation (HA) combined with TACE versus monotherapy for the treatment of hepatocellular carcinoma. The effects of HA (radiofrequency ablation (RFA)/microwave ablation (MWA)) combined with TACE and monotherapy (HA or TACE) on overall survival, adverse effects and complications were evaluated. Multiple databases (Cochrane Library, Web of Science, PubMed, Embase, and Scopus) were searched up to May 2021. Thirty-six studies were included, of which 15 (randomized) controlled trials (RCTs). Seven RCTs (**Liu, 2011; Liu, 2014; Morimoto, 2010; Peng, 2012; Peng, 2013; Sheta, 2016; Zaitoun, 2021**) were included in this literature analysis. The other RCTs were excluded because of publication date <2010, no randomization, double cohorts or wrong outcome measures.

Liu (2011) evaluated the efficacy and safety of TACE followed by MWA compared to TACE alone for unresectable large-sized (>5 cm) hepatocellular carcinoma. A total of 16 patients was randomized into the combination group (mean age 52.1±14.5; 88% male) and 18 into the TACE group (mean age 51.9±13.6; 83%

male). The study had an open-label design.

Liu (2014) evaluated the efficacy of TACE followed by RFA compared to TACE alone for advanced hepatocellular carcinoma (>3 cm). A total of 45 patients was randomized into the combination group (age, range 45 to 75; 80% male) and 43 into the TACE group (age, range 44-78; 79% male). The study had an open-label design, and no information was given on randomization and allocation concealment methods.

Morimoto (2010) evaluated the efficacy of TACE followed by RFA compared to RFA alone for intermediate-sized (3.1 to 5.0 cm) hepatocellular carcinoma. A total of 19 patients was randomized into the combination group (mean age 70, range 57 to 78; 79% male) and 18 into the RFA group (mean age 73, range 48 to 84; 67% male). The study had an open-label design.

Peng (2012) evaluated the efficacy of TACE followed by RFA compared to RFA alone for recurrent hepatocellular carcinoma (≤ 5 cm). A total of 69 patients was randomized into the combination group (mean age 57.5 ± 10.0 ; 86% male) and 70 into the RFA group (mean age 55.1 ± 9.5 ; 79% male). The study had an open-label design.

Peng (2013) evaluated the efficacy of TACE followed by RFA compared to RFA alone for hepatocellular carcinoma (≤ 7 cm). A total of 94 patients was randomized into the combination group (mean age 53.3 ± 11.0 ; 80% male) and 95 into the RFA group (mean age 55.3 ± 13.3 ; 75% male). The study had an open-label design.

Sheta (2016) compared combination treatments (RFA or MWA followed by TACE) with TACE alone for non-resectable single-lesion hepatocellular carcinoma (>4 cm). A total of 50 patients was divided into three groups: a combination group of TACE and RFA ($n=20$), a combination group of TACE and MWA ($n=10$) and a TACE group ($n=20$). Baseline characteristics such as age and sex were not described. The study had an open-label design, and no information was given on randomization and allocation concealment methods.

Zaitoun (2021) evaluated the efficacy and safety of TACE followed by MWA compared to TACE or MWA alone for treatment of hepatocellular carcinoma (3-5 cm). A total of 89 patients was randomized into the combination group (mean age 52.1 ± 9.5 ; 58% male), 84 into the TACE group (51.3 ± 9.2 ; 62% male) and 92 into the MWA group (mean age 53.8 ± 10.3 ; 54% male). The study had an open-label design, and it was unknown in which group the lost-to-follow-up ($n=12$) occurred.

One additional RCT was published after the search date of the systematic review by Li (2021).

Zhang (2021) evaluated the long-term outcomes and safety of TACE followed by RFA compared to RFA alone for early hepatocellular carcinoma (≤ 7 cm). A total of 94 patients was randomized into the combination group (mean age 53.3 ± 11.0 ; 80% male) and 95 into the RFA group (mean age 55.3 ± 13.3 ; 75% male). The study had an open-label design. The study was based on long-term follow-up of patients who were recruited into the previously reported RCT by Peng (2013).

Results

Overall survival (critical)

Six studies reported overall survival (OS). The results are split by type of monotherapy: two studies compared the OS in a combination group and a TACE group (figure 7.2.1) and four studies compared the OS in a combination group and an ablation group (figure 7.2.2).

All results for the OS on different time-points (1-, 2-, 3-, 5- and 7-year) favored the combination group, both in comparison with TACE and ablation alone.

Results were pooled for the 1-year OS and 3-year OS for the combination versus ablation. For the 1-year OS, the pooled RR was 0.33 (95% CI: 0.16 to 0.66). For the 3-year OS, the pooled RR was 0.65 (0.52 to 0.82). These differences are clinically relevant.

The study population of Zhang (2021) is equal to the population of Peng (2013), so the overall survival results of Peng (2013) were not meta-analyzed.

Figure 7.2.1. Outcome 1-, 2- and 3-year overall survival with TACE+ablation versus TACE

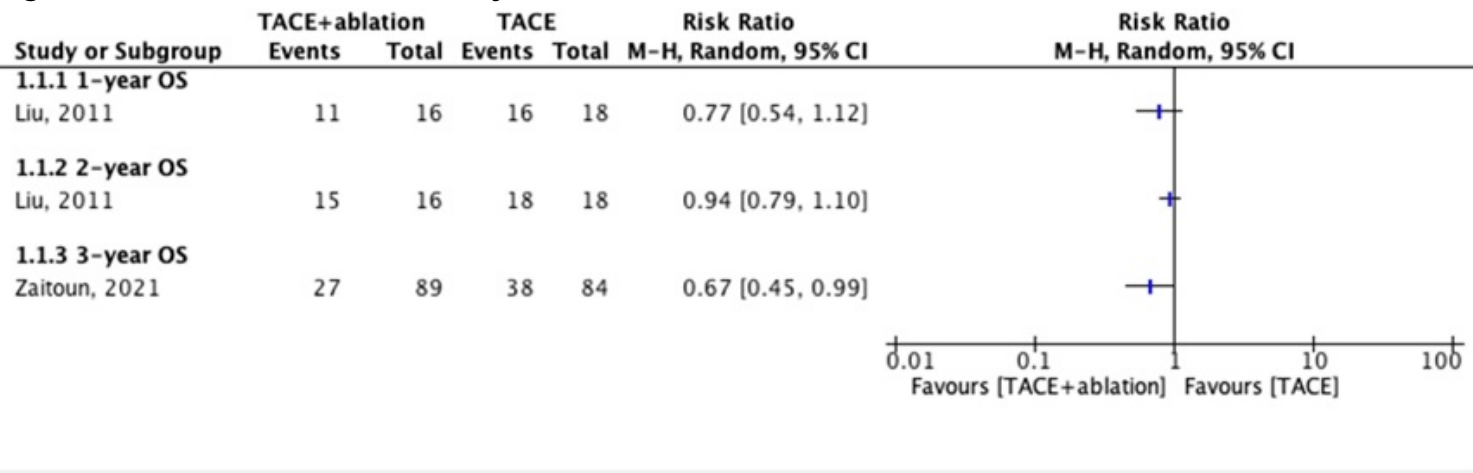
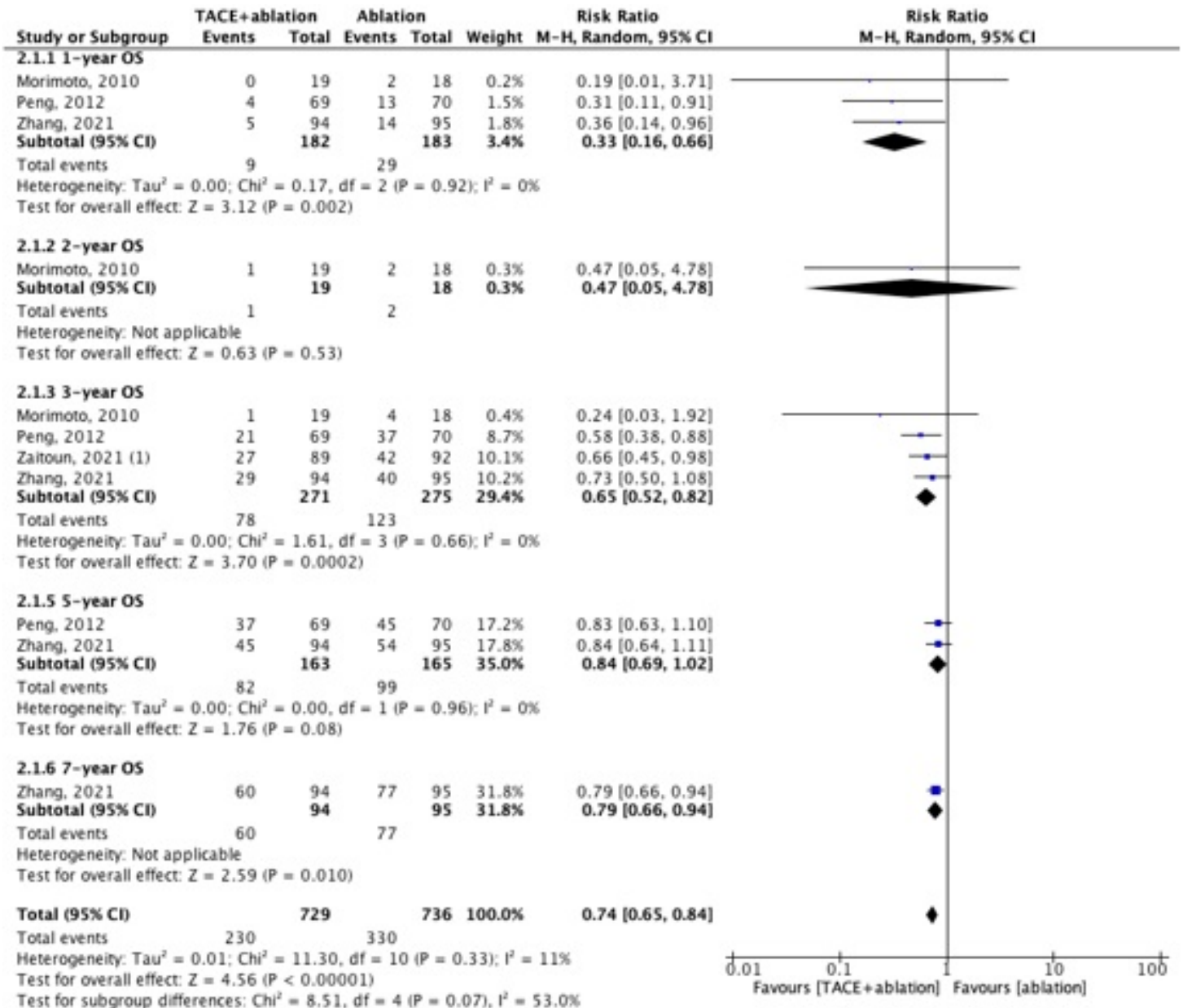


Figure 7.2.2. Outcome 1-, 2-, 3-, 5- and 7-year overall survival with TACE+ablation versus ablation



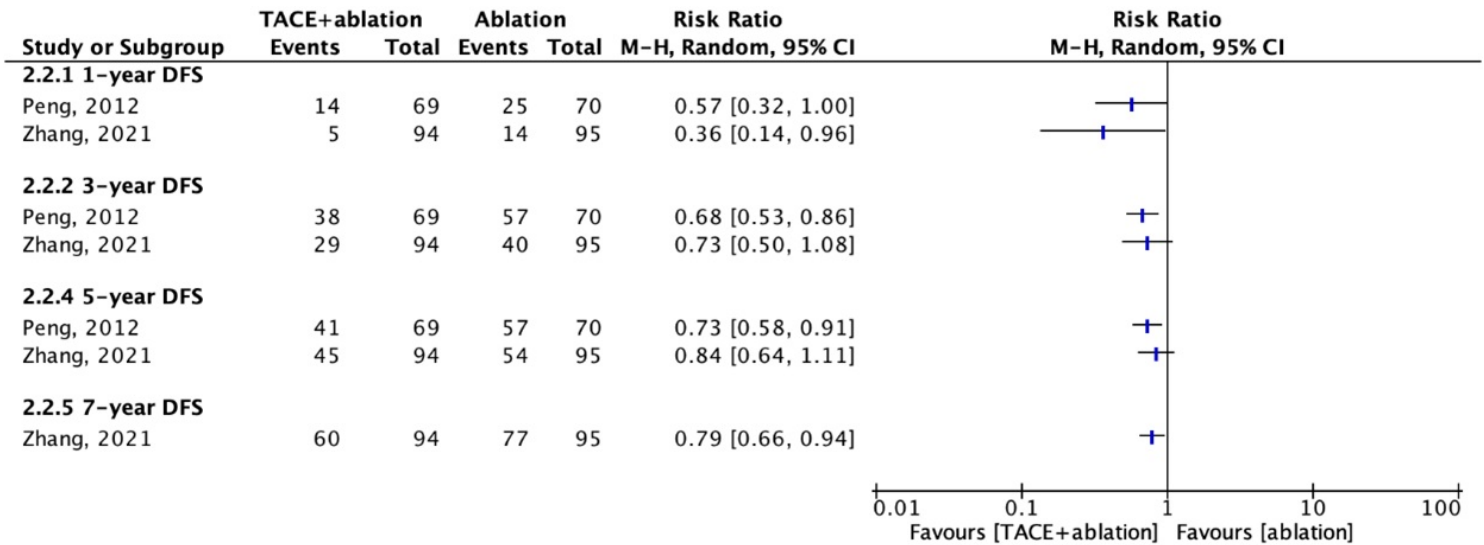
Z: p-value of pooled effect; **df:** degrees of freedom, **I²:** statistical heterogeneity, **CI:** confidence interval

Disease-free survival (critical)

Three studies reported disease-free survival (DFS). These studies compared the DFS in a combination group and an ablation group (figure 7.2.3). None of the included studies compared the DFS in a combination group and a TACE group.

All results for the DFS on different time-points (1-, 3-, 5-, 7-year) favored the combination group.

The study population of Zhang (2021) is equal to the population of Peng (2013), so the disease-free survival results of Peng (2013) were not meta-analyzed.

Figure 7.2.3. Outcome 1-, 3-, 5-, and 7-year disease-free survival with TACE+ablation versus ablation

Z: p-value of pooled effect; df: degrees of freedom, I²: statistical heterogeneity, CI: confidence interval

Local tumor control (important)

Local tumor control was not defined as such by the included studies.

However, one study reported the (local) tumor progression.

Morimoto (2010) reported a local tumor progression rate of 6% in the combination group and a rate of 39% in the ablation group after 1, 2 and 3 years. The risk difference is 33%, which is clinically relevant.

Peng (2012), Peng (2013) and Zhang (2021) reported the number of patients that died because of (local) tumor progression in the follow-up.

Peng (2012) reported that local tumor progression was the cause of death in 28.9% of the patients in the combination group (21/69) and 32.8% in the ablation group (23/70).

Peng (2013) reported that tumor progression was the cause of death in 22.3% of the patients in the combination group (21/94) and 44.2% of the patients in the ablation group (42/95). In the follow-up results of this study (Zhang, 2021), 47.9% of the patients in the combination group (45/94) and 72.6% of the patients in the ablation group (69/95) had died because of tumor progression.

Complications (important)

Major complications were reported by six studies.

Morimoto (2010) reported no major complications in both the combination group and the ablation group. Peng (2012) reported major complications in 2.9% of the patients in the combination group (2/69, moderate ascites/liver failure) and in 2.8% of the patients in the ablation group (2/70, severe ascites/persistent jaundice). Grade 3 pain was observed in 1 patient in the combination group (1.4%) and 1 patient in the ablation group

(1.4%). Grade 3 vomiting was observed in 1 patient in the combination group (1.4%). These differences are not clinically relevant.

Peng (2013) reported grade 3 pain in 2.1% of the patients in the combination group (2/94) and in 1.1% of the patients in the ablation group (1/95). Grade 3 vomiting was observed in 1 patient in the ablation group (1.1%). These differences are not clinically relevant.

Liu (2011) reported no major complications in both the combination group and the ablation group.

Sheta (2016) reported major complications in 10% of the patients in the TACE+RFA combination group (2/20, ascites/tumor rupture/renal impairment), in 10% of the patients in the TACE+MWA combination group (1/10, decompensation/ascites) and in 40% of the patients in the TACE group (8/20, decompensation/ascites/tumor rupture/renal impairment). These differences are clinically relevant.

Zaitoun (2021) reported major complications in 1.1% of the patients in the combination group (1/89, severe hepatic dysfunction), in 2.2% of the patients in the ablation group (2/92, tumor seeding) and in 3.6% of the patients in the TACE group (3.84, severe hepatic dysfunction). These differences are not clinically relevant.

Level of evidence of the literature

The level of evidence of randomized controlled trials is considered high according to the GRADE methodology. Therefore, the level of evidence of these cohort studies starts at high GRADE.

Overall survival

The level of evidence regarding the outcome measure **overall survival** was downgraded by two levels because of study limitations (risk of bias, -1 (see RoB assessment)) and indirectness (-1; different populations and use of different treatment regimens in the intervention and control group). The level of evidence was therefore graded as low.

Disease-free survival

The level of evidence regarding the outcome measure **disease-free survival** was downgraded by two levels because of study limitations (risk of bias, -1 (see RoB assessment)) and low number of patients (imprecision, -1). The level of evidence was therefore graded as low.

Local tumor control

The level of evidence regarding the outcome measure **local tumor control** was downgraded by three levels because of study limitations (risk of bias, -1 (see RoB assessment)), indirectness (-1; different populations and use of different treatment regimens in the intervention and control group) and low number of patients (imprecision, -1). The level of evidence was therefore graded as very low.

Complications

The level of evidence regarding the outcome measure **complications** was downgraded by three levels because of study limitations (risk of bias, -1 (see RoB assessment)), indirectness (-1; different populations and use of different treatment regimens in the intervention and control group) and low number of patients

(imprecision, -1). The level of evidence was therefore graded as very low.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What is the effectiveness of the combination of transarterial chemoembolization (TACE) and ablation compared to TACE or ablation alone in patients with early stage HCC (BCLC A)?

P: Patients with a hepatocellular carcinoma (early-stage HCC/BCLC A, >2 cm);

I: Combination therapy of TACE and ablation;

C: TACE or ablation alone;

O: Overall survival, disease-free survival, local recurrence, quality of life, bridge to transplant, local tumor control, complications.

Relevant outcome measures

The guideline development group considered overall survival and disease-free survival as critical outcome measures for decision making; and local recurrence, quality of life, bridge to transplant, local tumor control and complications as important outcome measures for decision making.

The working group defined the outcome measures as follows:

- Overall survival: Time to death from any cause with a minimum follow-up of one year.
- Disease-free survival: Time from randomization or initiation of treatment to recurrence of tumor or death from any cause.
- Local tumor control: Lack of tumor progression (complete response + partial response + stable disease).
- Complications: Adverse events following treatment (grade 3 and higher or serious/major adverse events).

The working group arbitrarily defined the following differences as a minimal clinically (patient) important difference:

- Overall survival: Absolute difference >5% or absolute difference >3% and Risk Ratio (RR) <0.7.
- Disease-free survival: Absolute difference >5% or absolute difference >3% and Risk Ratio (RR) <0.7.
- Local tumor control: Absolute difference >5%.
- Complications: Absolute difference >3% for lethal complications, or >10% for serious complications.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 2010 until 03-02-2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 515 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- Systematic reviews or randomized controlled trials.
- full-text English language publication.
- complying with the PICO criteria.

Fifty-seven studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 56 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods). One systematic review comparing radioembolization to chemoembolization was selected. One additional RCT was included.

Results

One systematic review was selected, of which seven RCTs were extracted. One additional RCT was included, resulting in eight studies for the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2024

Laatst geautoriseerd : 01-01-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Beermann M, Lindeberg J, Engstrand J, Galmén K, Karlgren S, Stillström D, Nilsson H, Harbut P, Freedman J. 1000 consecutive ablation sessions in the era of computer assisted image guidance - Lessons learned. *Eur J Radiol Open.* 2018 Dec 5;6:1-8. doi: 10.1016/j.ejro.2018.11.002. Erratum in: *Eur J Radiol Open.* 2020 Dec 17;8:100308. PMID: 30547062; PMCID: PMC6282637.
- Cassinotto C, Nogue E, Morell M, Panaro F, Molinari N, Guiu B. Changing trends in hepatocellular carcinoma management: Results from a nationwide database in the last decade. *Eur J Cancer.* 2021 Mar;146:48-55. doi: 10.1016/j.ejca.2021.01.009. Epub 2021 Feb 11. PMID: 33582392.
- Hendriks P, Sudiono DR, Schaapman JJ, Coenraad MJ, Tushuizen ME, Takkenberg RB, Oosterveer TTM, de Geus-Oei LF, van Delden OM, Burgmans MC. Thermal ablation combined with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: What is the right treatment sequence? *Eur J Radiol.* 2021 Nov;144:110006. doi: 10.1016/j.ejrad.2021.110006. Epub 2021 Oct 26. PMID: 34717187.
- Laimer G, Schullian P, Jaschke N, Putzer D, Eberle G, Alzaga A, Odisio B, Bale R. Minimal ablative margin (MAM) assessment with image fusion: an independent predictor for local tumor progression in hepatocellular carcinoma after stereotactic radiofrequency ablation. *Eur Radiol.* 2020 May;30(5):2463-2472. doi: 10.1007/s00330-019-06609-7. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32002642; PMCID: PMC7160081.
- Liu C, Liang P, Liu F, Wang Y, Li X, Han Z, Liu C. MWA combined with TACE as a combined therapy for unresectable large-sized hepatocellular carcinoma. *Int J Hyperthermia.* 2011;27(7):654-62. doi: 10.3109/02656736.2011.605099. Epub 2011 Oct 3. PMID: 21966941.
- Liu HC, Shan EB, Zhou L, Jin H, Cui PY, Tan Y, Lu YM. Combination of percutaneous radiofrequency ablation with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: observation of clinical effects. *Chin J Cancer Res.* 2014 Aug;26(4):471-7. doi: 10.3978/j.issn.1000-9604.2014.08.18. PMID: 25232222; PMCID: PMC4153924.
- Morimoto M, Numata K, Kondou M, Nozaki A, Morita S, Tanaka K. Midterm outcomes in patients with intermediate-sized hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial for determining the efficacy of radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization. *Cancer.* 2010 Dec 1;116(23):5452-60. doi: 10.1002/cncr.25314. Epub 2010 Jul 29. PMID: 20672352.
- Peng ZW, Zhang YJ, Liang HH, Lin XJ, Guo RP, Chen MS. Recurrent hepatocellular carcinoma treated with sequential transcatheter arterial chemoembolization and RF ablation versus RF ablation alone: a prospective randomized trial. *Radiology.* 2012 Feb;262(2):689-700. doi: 10.1148/radiol.11110637. Epub 2011 Dec 12. PMID: 22157201.
- Peng ZW, Zhang YJ, Chen MS, Xu L, Liang HH, Lin XJ, Guo RP, Zhang YQ, Lau WY. Radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *J Clin Oncol.* 2013 Feb 1;31(4):426-32. doi: 10.1200/JCO.2012.42.9936. Epub 2012 Dec 26. PMID: 23269991.

Puijk RS, Dijkstra M, van den Bemd BAT, Ruarus AH, Nieuwenhuizen S, Geboers B, Timmer FEF, Schouten EAC, de Vries JJJ, van der Meijs BB, Nielsen K, Swijnenburg RJ, van den Tol MP, Versteeg KS, Lissenberg-Witte BI, Scheffer HJ, Meijerink MR. Improved Outcomes of Thermal Ablation for Colorectal Liver Metastases: A 10-Year Analysis from the Prospective Amsterdam CORE Registry (AmCORE). *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2022 Aug;45(8):1074-1089. doi: 10.1007/s00270-022-03152-9. Epub 2022 May 18. PMID: 35585138; PMCID: PMC9307533.

Rai P, Ansari MY, Warfa M, Al-Hamar H, Abinahed J, Barah A, Dakua SP, Balakrishnan S. Efficacy of fusion imaging for immediate post-ablation assessment of malignant liver neoplasms: A systematic review. *Cancer Med*. 2023 May 16. doi: 10.1002/cam4.6089. Epub ahead of print. PMID: 37191030.

Schullian P, Laimer G, Johnston E, Putzer D, Eberle G, Scharll Y, Widmann G, Kolbitsch C, Bale R. Technical efficacy and local recurrence after stereotactic radiofrequency ablation of 2653 liver tumors: a 15-year single-center experience with evaluation of prognostic factors. *Int J Hyperthermia*. 2022;39(1):421-430. doi: 10.1080/02656736.2022.2044522. PMID: 35227136.

Sheta E, El-Kalla F, El-Gharib M, Kobtan A, Elhendawy M, Abd-Elsalam S, Mansour L, Amer I. Comparison of single-session transarterial chemoembolization combined with microwave ablation or radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma: a randomized-controlled study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Oct;28(10):1198-203. doi: 10.1097/MEG.0000000000000688. PMID: 27362551.

Zaitoun MMA, Elsayed SB, Zaitoun NA, Soliman RK, Elmokadem AH, Farag AA, Amer M, Hendi AM, Mahmoud NEM, Salah El Deen D, Alsowey AM, Shahin S, Basha MAA. Combined therapy with conventional trans-arterial chemoembolization (cTACE) and microwave ablation (MWA) for hepatocellular carcinoma >3-<5?cm. *Int J Hyperthermia*. 2021;38(1):248-256. doi: 10.1080/02656736.2021.1887941. PMID: 33615957.

Zhang YJ, Chen MS, Chen Y, Lau WY, Peng Z. Long-term Outcomes of Transcatheter Arterial Chemoembolization Combined With Radiofrequency Ablation as an Initial Treatment for Early-Stage Hepatocellular Carcinoma. *JAMA Netw Open*. 2021 Sep 1;4(9):e2126992. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.26992. Erratum in: *JAMA Netw Open*. 2022 Jan 4;5(1):e2148091. PMID: 34570206; PMCID: PMC8477266.

Stereotactische radiotherapie bij HCC-patiënten met onderliggende levercirrose

Uitgangsvraag

Hoe presteert stereotactische radiotherapie als behandeling voor patiënten met hepatocellulair carcinoom met onderliggende levercirrose, in vergelijking met andere niet-operatieve lokale behandelingen?

Aanbeveling

Overweeg stereotactische radiotherapie bij hepatocellulaircarcinoompatiënten als alternatieve behandelmodaliteit voor TACE wanneer zij niet voor RFA in aanmerking komen, of als alternatief voor re-TACE wanneer na eerdere TACE radiologisch residu bestaat.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Stereotactische radiotherapie (SBRT) is op dit moment in Nederland een last resort behandeling bij een selectieve groep patiënten. Het valt niet binnen de standard of care, maar wordt ingezet als alternatief bij een specifieke groep die niet goed reageert op interventies als TACE.

Uit de drie RCT's die zijn gevonden in de systematische search kan niet met zekerheid worden geconcludeerd wat de effecten zijn van SBRT versus andere interventies. Dit heeft te maken met de kleine aantallen die zijn geïnccludeerd, de langzame inclusie van patiënten waardoor twee van de drie trials eerder zijn gestopt dan tevoren gepland, en het open-label karakter van de studies, waardoor de evidentie minder zeker is.

De cijfers laten (met een onzekerheidsmarge) zien dat SBRT niet slechter lijkt te presteren bij het bereiken van lokale controle ten opzichte van TACE. Bovendien lijkt er geen toegenomen toxiciteit te zijn en is er vergelijkbare kwaliteit van leven in beide armen zoals onderzocht in de studie van Méndez Romero (2023). Daarom zou in overleg met patiënt, SBRT als behandelingsmodaliteit kunnen worden overwogen als alternatief voor TACE wanneer patiënten niet voor RFA in aanmerking komen, of als alternatief voor re-TACE wanneer na eerdere TACE radiologisch residu bestaat. Op basis van de beschikbare data komen in aanmerking: patiënten met Child-Pugh A of B7 levercirrose zonder ascites of encefalopathie die 1 HCC hebben van maximaal 6cm of maximaal 3 laesies tot cumulatieve diameter van 6cm.

Ook uit studies met een observationele opzet komt SBRT als behandeling naar voren die voor BCLC0-A patiënten wordt gezien als een alternatieve behandelingsoptie in ontwikkeling, voor ablatie en als brug naar transplantatie (Kim, 2020).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

SBRT kan als alternatieve behandelingsmodaliteit worden aangeboden aan patiënten wanneer eerdere behandelingen met chirurgie, TACE of RFA geen of weinig effect hebben laten zien; zeker gezien deze geen slechtere kwaliteit van leven lijkt te veroorzaken en ook geen hogere kans op bijwerkingen. Het is van belang met de patiënt te bespreken wat de verwachtingen zijn van dit type behandeling als aanvulling op de standaardbehandelingen.

Kosten (middelenbeslag)

De behandeling bestaat over het algemeen uit 1 radiologische interventie voor markerplaatsing. Vervolgens 6 poliklinische sessies om de dag voor fractionele SBRT; kosten voor SBRT zijn ongeveer €7000,- De prijzen kunnen per centrum variëren. Deze kosten zijn niet significant afwijkend van alternatieven als TACE of SIRT.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Technisch gezien kan in ieder centrum in Nederland dat SBRT uitvoert voor secundaire levertumoren, ook SBRT voor HCC-patiënten worden uitgevoerd. Er dient een goed protocol te zijn. De complexiteit van de patiënt met levercirrose en HCC leidt ertoe dat deze categorie patiënten over het algemeen in de bekende academische expertisecentra belandt, waar de noodzakelijke apparatuur aanwezig is. In een lokaal MDO wordt op basis van beschikbare expertise en wetenschappelijke data de meest geschikte behandelmodaliteit gekozen.

We verwachten gelijke toegang tot deze behandeling op basis van distributie van de expertisecentra. SBRT voor HCC is verzekerde zorg.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

De evidentie van SBRT is gezien de beperkingen in het opzetten van studies moeilijk hoger te maken. Toch is de aanbeveling op basis van de beschikbare prospectieve en retrospectieve data wat sterker geformuleerd, omdat de patiënt er ten opzichte van andere behandelmodaliteiten geen nadelen van lijkt te ondervinden.

Onderbouwing

Achtergrond

Voor hepatocellulair carcinoom (HCC) is een beperkt aantal behandelingen beschikbaar. Stereotactische radiotherapie kan worden ingezet als alternatief voor TACE of andere lokale behandelmodaliteiten bij een selectieve groep patiënten. Het is onduidelijk hoe deze interventie presteert ten opzichte van andere behandel mogelijkheden. Radiotherapie wordt niet overal gebruikt, omdat niet overal bekend is dat dit een relevante behandeloptie kan zijn. In de praktijk leidt dit tot grote praktijkvariatie binnen Nederland.

Conclusies / Summary of Findings

<p>Very low GRADE</p>	<p>The evidence is very uncertain about the effect of SBRT on local tumor control when compared with other non-surgical interventions for hepatocellulair carcinoma patients with liver cirrhosis.</p> <p><i>Sources: (Shi, 2022; Méndez Romero, 2023; Comito, 2022)</i></p>
----------------------------------	---

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of SBRT on overall survival when compared with other non-surgical interventions for hepatocellulair carcinoma patients with liver cirrhosis.</p> <p><i>Sources: (Shi, 2022; Méndez Romero, 2023; Comito, 2022)</i></p>
Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of SBRT on toxicity when compared with other non-surgical interventions for hepatocellulair carcinoma patients with liver cirrhosis.</p> <p><i>Sources: (Shi, 2022; Méndez Romero, 2023; Comito, 2022)</i></p>
- GRADE	<p>No evidence was found on the effect of SBRT on relapse rate when compared with other non-surgical interventions for hepatocellulair carcinoma patients with liver cirrhosis.</p> <p><i>Sources: (Shi, 2022; Méndez Romero, 2023; Comito, 2022)</i></p>
- GRADE	<p>No evidence was found on the effect of SBRT on liver function when compared with other non-surgical interventions for hepatocellulair carcinoma patients with liver cirrhosis.</p> <p><i>Sources: (Shi, 2022; Méndez Romero, 2023; Comito, 2022)</i></p>

Samenvatting literatuur

Description of studies

Shi

In the single-centered unblinded randomized study by Shi (2022), that was conducted in Shanghai, China, in total 76 adult patients with HCC were enrolled and randomized to the postoperative adjuvant SBRT arm or the surgery alone arm. Disease free survival and overall survival were compared between the groups (at one year, three years, and five years), and adverse events were monitored. The median follow-up period was 55 months.

Méndez Romero

In the multicenter unblinded RCT by Méndez-Romero (2023), conducted between 2015 and 2020 and coordinated by the Erasmus MC, 30 patients were randomized either to the TACE-DEB arm (transarterial chemoembolization delivered with drug eluting beads) or the SBRT-arm. Endpoints evaluated in this trial were time to progression, local control, overall survival, response rate, toxicity and quality of life. The number of participants was calculated as 100, however, due to slow accrual the trial was stopped when 30 participants were included. The median follow-up period was 28.1 months.

Comito

In the single-center unblinded randomized study by Comito (2022), That was conducted in the Humanitas Research Hospital in Rozzano, Milan, Italy, 40 patients were randomized to either the TAE/TACE arm or the

SBRT arm, following multiple TAE/TACE courses. Endpoints were 1-year local control, 1-year progression free survival, distant recurrence-free survival, overall survival and the incidence of acute and late complications. The trial was closed prematurely due to slow accrual. The median follow-up period was 20 months.

Results

Local tumor control

In Shi (2022) no significant difference between the SBRT group (local recurrence 4/16) and the SA group (local recurrence 12/28) ($p = 0.236$) was reported. In Méndez-Romero et al., the median time to local recurrence was reported as 12.0 months in the TACE-DEB arm (95% CI, 4.9-not reached). In the SBRT arm it had not been reached (>40 months) HR = 0.15, (95% CI 0.02 to 1.21 $p=0.075$). In Comito et al., 2022, the use of SBRT was significantly correlated with superior LC as compared to TAE/TACE (median not reached versus 8 months, $p = 0.0002$; HR: 0.15 (CI95% 0.04 to 0.4)), corresponding to a 1-year LC of 84% versus 23%.

Relapse rate

No results were reported considering overall relapse rate.

Overall survival

In Shi (2022) the one-, three-, and five-year OS rates were 100%, 89.5%, and 75.0% in the SBRT group versus 100.0%, 68.4%, and 53.7% in the SA group, respectively ($p = 0.053$).

In Méndez-Romero (2023) the median OS time was 36.8 months in the TACE-DEB arm (95% CI, 18.1-not reached) and 44.1 months (95% CI, 20.3-not reached) in the SBRT arm (HR = 0.58, 95% CI 0.18 to 1.85, $p=0.36$). In Comito et al., the median OS time was 31 months (95% CI 22 to 53) in the SBRT arm and 30 months (95% CI 17–35) in the TAE/TACE arm ($p = 0.472$). OS at 1 and 2 years was 75% and 64% in the SBRT arm and 95% and 57% in the TACE arm, respectively.

Toxicity

In Shi et al (2022) this outcome was only measured for the SBRT-group, and not compared in the two study arms. In the SBRT-group, one patient developed abdominal pain, 2 abdominal distention, 2 dyspepsia, 3 nausea, 9 fatigue, 2 liver injury (ALT peak value 91.1 and 104.5 U/ml, respectively), 2 decreased leucocyte count, 2 decreased platelet count, and 1 anorexia.

In Méndez Romero (2023) two of the 16 patients in the TACE-DEB arm had between them a total of three episodes (13%) of grade ≥ 3 toxicity. In the SBRT group there were no such episodes. In the TACE-DEB arm, one patient developed an infection with sepsis within one month after treatment. One patient who developed a hepatobiliary disorder grade 3 (hepatic encephalopathy) between 1 and 3 months after treatment. In the same period, the same patient developed an increase in bilirubin.

In the study by Comito (2022) the occurrence of toxicity was reported as infrequent ($n = 5$, 13%) and mainly consisted of grade 1–2 nausea and abdominal pain in 4 out of 5 patients (3 in the SBRT arm occurred during radiation treatment and 1 in the TAE/TACE arm occurred within 24 h of the embolization session). Only one patient experienced acute grade 3 sepsis complicated by pleural effusion following TACE. Overall, no grade >3 toxicity was observed in any treatment arm.

Liver function

No results were reported considering liver function.

Level of evidence of the literature

The level of evidence regarding the outcome measure local tumor control was downgraded with 3 levels 2 levels because of study limitations (risk of bias), due to the unblinded setup of all included studies and premature termination of the trial due to slow accrual, and 1 level because of indirectness.

The level of evidence regarding the outcome measure overall survival was downgraded with 3 levels 2 levels because of study limitations (risk of bias), due to the unblinded setup of all included studies and premature termination of the trial due to slow accrual, and 1 level because of indirectness.

The level of evidence regarding the outcome measure toxicity was downgraded with 3 levels 2 levels because of study limitations (risk of bias), due to the unblinded setup of all included studies and premature termination of the trial due to slow accrual, and 1 level because of indirectness.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

P: Hepatocellulair carcinoma patients with liver cirrhosis (Child-Pugh score max B7 for cirrhosis, BCLC-A/B/C classification);

I: Stereotactic body radiation therapy (SBRT);

C: Other non-surgical local treatment options;

O: Local tumor control, relapse rate, overall survival, toxicity, liver function.

Relevant outcome measures

The guideline development group considered local tumor control, relapse rate and overall survival as a critical outcome measure for decision making; and toxicity and liver function as an important outcome measure for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

For **overall survival**, the working group defined >5% or >3% and a HR <0.7 as a minimal clinically (patient) important difference with a median follow-up of at least 3 years.

Search and select (Methods)

The databases (Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com)) were searched with relevant search terms from 2005 until June 5th, 2023. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 440 hits. Studies were selected based on the following criteria: SRs or

RCTs, SBRT as one of the treatment arms. Seven studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 4 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and 3 studies were included.

Results

Three studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2024

Laatst geautoriseerd : 01-01-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Comito T, Loi M, Franzese C, Clerici E, Franceschini D, Badalamenti M, Teriaca MA, Rimassa L, Pedicini V, Poretti D, Solbiati LA, Torzilli G, Ceriani R, Lleo A, Aghemo A, Santoro A, Scorsetti M. Stereotactic Radiotherapy after Incomplete Transarterial (Chemo-) Embolization (TAE\TACE) versus Exclusive TAE or TACE for Treatment of Inoperable HCC: A Phase III Trial (NCT02323360). Curr Oncol. 2022 Nov 16;29(11):8802-8813. doi: 10.3390/curroncol29110692. PMID: 36421345; PMCID: PMC9689962.

Kim N, Cheng J, Jung I, Liang J, Shih YL, Huang WY, Kimura T, Lee VHF, Zeng ZC, Zhenggan R, Kay CS, Heo SJ, Won JY, Seong J. Stereotactic body radiation therapy versus. radiofrequency ablation in Asian patients with hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2020 Jul;73(1):121-129. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.005. Epub 2020 Mar 10. Erratum in: J Hepatol. 2020 Nov;73(5):1295-1296. PMID: 32165253.

Méndez Romero A, van der Holt B, Willemssen FEJA, de Man RA, Heijmen BJM, Habraken S, Westerveld H, van Delden OM, Klumpen HJ, Tjwa ETTL, Braam PM, Jenniskens SFM, Vanwolleghem T, Weytjens R, d'Archambeau O, de Vos-Geelen J, Buijsen J, van der Leij C, den Toom W, Sprengers D, IJzermans JNM, Moelker A. Transarterial Chemoembolization With Drug-Eluting Beads Versus Stereotactic Body Radiation Therapy for Hepatocellular Carcinoma: Outcomes From a Multicenter, Randomized, Phase 2 Trial (the TRENDY Trial). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2023 Apr 8:S0360-3016(23)00308-5. doi: 10.1016/j.ijrobp.2023.03.064. Epub ahead of print. PMID: 37037359.

Shi C, Li Y, Geng L, Shen W, Sui C, Dai B, Lu J, Pan M, Yang J. Adjuvant stereotactic body radiotherapy after marginal resection for hepatocellular carcinoma with microvascular invasion: A randomised controlled trial. Eur J Cancer. 2022 May;166:176-184. doi: 10.1016/j.ejca.2022.02.012. Epub 2022 Mar 15. PMID: 35303509.

Systemische behandelingen

De module 'Systemische behandelingen' bestaat uit de volgende submodules:

- Trans-arteriële radioembolisatie (TARE) versus systeemtherapie
- Welke palliatieve systeemtherapie wordt geadviseerd bij patiënten met een (niet lokaal behandelbaar)-HCC?

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd :

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Trans-arteriële radioembolisatie (TARE) versus systeemtherapie

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van TARE ten opzichte van systeemtherapie bij de behandeling van patiënten met (lokaal) gevorderd HCC die niet in aanmerking komen voor chirurgie, ablatie of TACE?

Aanbeveling

Beslis multidisciplinair of TARE danwel palliatieve systeemtherapie de voorkeur heeft in een centrum met expertise op het gebied van behandeling van HCC (zoals beschreven in SONCOS-richtlijnen van 2023) in het kader van patiënten met een (lokaal) gevorderd hepatocellulair carcinoom, waarbij geen resectie, ablatie of TACE mogelijk is. Ten aanzien van systeemtherapie, zie module Welke palliatieve systeemtherapie wordt geadviseerd bij patiënten met een (niet lokaal behandelbaar)-HCC?.

Selectie van patiënten voor TARE en het uitvoeren van TARE zelf dient te gebeuren op basis van dosimetrie, i.e. een voldoende effectieve tumor dosis en veilige dosis op het omringende leverweefsel.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is literatuuronderzoek verricht naar de verschillen in klinische uitkomsten tussen behandeling met TARE in vergelijking met sorafenib. Tot en met 15 april 2022 werden er 2 gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCTs) gevonden; SARAH (Vilgrain, 2017; Pereira, 2021) en SIRveNIB (Chow, 2018).

Er werden alleen RCTs geïnccludeerd in de analyse, waardoor de kwaliteit van bewijs initieel hoog was. De geïnccludeerde studies hadden in wisselende mate methodologische beperkingen (risk of bias). Er was in sommige studies een risico op bias door onder andere ontoereikende documentatie, lost of follow-up en missende data. Overigens is het in deze setting niet mogelijk enige risk of bias te vermijden, omdat de gerandomiseerde studies niet dubbel-blind worden uitgevoerd. Daarnaast waren er meerdere studies met een relatief kleine populatie en mede hierdoor een grote spreiding van de puntschatter van de uitkomstmaat (imprecision), waardoor de kwaliteit van dit bewijs ook naar beneden werd bijgesteld. De bewijskracht van de literatuur bij patiënten met een hepatocellulair carcinoom (HCC) werd voor zowel de cruciale als belangrijke uitkomstmaten, door bovenstaande bevindingen geclassificeerd als 'laag' of 'zeer laag'.

Concluderend zijn er nu twee relatief grote en redelijk kwalitatieve RCTs beschikbaar die het effect van TARE bij HCC onderzochten. Beide studies laten geen aanwijzingen zien voor een superieure effectiviteit van TARE boven sorafenib op de totale overleving en progressie vrije overleving. Wel was er sprake van een klinisch relevant verschil op tumorrespons bij TARE in vergelijking met Sorafenib.

Overige overwegingen

Patiënten met een hepatocellulair carcinoom waarbij geen lokale behandeloptie in de vorm van resectie, ablatie of TACE-behandeling mogelijk is, hebben op basis van de huidige literatuur geen duidelijk voordeel van TARE ten opzichte van systeemtherapie. Toch zijn er een aantal belangrijke kanttekeningen te maken ten

aanzien van de toepasbaarheid van de geïnccludeerde studies in het huidige behandellandschap.

Ten eerste is de gebruikte systeemtherapie in de studies (sorafenib) minder potent dan de huidige standaard combinatie behandeling van atezolizumab met bevacizumab. Ten tweede is in de huidig opgenomen onderzoeken technisch ondergeschikte dosimetrie van TARE toegepast. In de studies werd gebruik gemaakt van de zogenaamde body surface area (BSA) methode voor de berekening van de toe te dienen activiteit. Die methode houdt geen rekening met de daadwerkelijke dosis in de tumor en in het omringende leverweefsel, en leidt tot structurele onder-dosering. Inmiddels hebben studies aangetoond dat met geïndividualiseerde dosimetrie (i.e. therapeutische dosis in de tumor gecombineerd met veilige dosis in het omringende leverweefsel) betere resultaten kunnen worden behaald (Garin, 2020). Dit werd ook aangetoond in een post hoc analyse van de SARAH studie (Hermann, 2020).

Door het ontbreken van gerandomiseerde studies met de huidige standaard systeemtherapie en beperkingen in de gebruikte dosimetrie van TARE is er geen advies te geven over prioritering van de behandeling TARE versus atezolizumab met bevacizumab. Wel was een van de inclusiecriteria van de IMbrave 150 studie dat er geen lokale behandelopties meer waren. Echter, in deze studie werd niet gepubliceerd waar deze lokale behandeling uit bestond en of dit ook TARE was. In een post-hoc analyse van de IMbrave 150 werd specifiek gekeken naar eerdere lokale behandeling (i.e., TACE of DEB-TACE) en grootte en aantal tumoren. Uit die studie bleek dat behandeling met atezolizumab en bevacizumab op alle fronten effectiever was dan sorafenib, onafhankelijk van aard en aantal voorbehandelingen of grootte en aantal tumoren (Salem, 2021). Dit werd verder bevestigd door een update van de IMbrave 150 studie een jaar na de primaire analyse (Cheng, 2022). Daarnaast dient in overweging te worden genomen of er bij de individuele patiënt voordeel van systeemtherapie of juist van TARE wordt verwacht. Hierbij worden o.a. het beloop van ziekte, onderliggend leverlijden en -functie, portale hypertensie, auto-immuun co-morbiditeit en cardiovasculaire status meegewogen. Studies spreken elkaar echter tegen over de associaties tussen onderliggend lijden en effectiviteit van immuuntherapie (Pfister, 2021; Espinoza, 2023; Ho, 2020). Daarom is het advies om elke patiënt in een expertcentrum in een multidisciplinair team te bespreken ten aanzien van de prioritering TARE versus atezolizumab plus bevacizumab.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Voor de patiënten is met name van belang dat de beslissing in samenspraak met de patiënt, en met de juiste expertise aan tafel de behandeling wordt gekozen. Zie hiervoor ook de module 7.1 organisatie van zorg bij diagnostiek. Vanwege het wellicht mildere toxiciteitsprofiel van TARE versus systeemtherapie, moet hier ook gedacht worden aan de oudere patiënt, co-morbiditeit, en frequentie van ziekenhuisbezoek.

Kosten (middelenbeslag)

In verschillende studies werd kosteneffectiviteit bestudeerd. In een Italiaanse studie, waarbij data geanalyseerd werd van 389 patiënten die behandeld werden middels TARE en 241 patiënten die behandeld werden middels sorafenib, werd gevonden dat in intermediate BCLC-stadium B, behandeling middels TARE een 'incremental cost-utility ratio (ICUR)' heeft van 3.302 euro/QALY. Bij advanced BCLC-stadium C was TARE op alle fronten dominant (i.e., minder kosten, meer verbetering in gezondheid) (Rognoni, 2017). Deze bevindingen werden bevestigd in een meer recente kosteneffectiviteitsanalyse die gebruikmaakte van de data van de SARAH en de SIRveNIB studie. In deze analyse was de gevonden ICUR voor TARE in vergelijking met sorafenib 14.948 dollar/QALY, wat eveneens beschouwd kan worden als kosteneffectief (Agirrezabal, 2023).

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De werkgroep is van mening dat er geen bezwaren of voorwaarden zijn voor aanvaardbaarheid, haalbaarheid of implementatie van de aanbeveling.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Omdat er geen duidelijke voorkeur uit de literatuur komt voor TARE versus systeemtherapie, kan het beste multidisciplinair en samen met de patiënt beslist worden in welke situatie welke behandeling het beste past.

Onderbouwing

Achtergrond

TARE is een vorm van inwendige bestraling van de lever. TARE wordt toegepast indien in opzet curatieve behandelingen als chirurgie of ablatie niet meer haalbaar en/of zinvol zijn of als alternatief voor TACE. Aangezien TARE-behandeling uitsluitend de lever behandelt, is er voor patiënten met evidente extra-hepatische ziekte geen voordeel van TARE te verwachten. In deze module wordt specifiek gekeken naar de uitkomsten van TARE ten opzichte van systeemtherapie.

Conclusies / Summary of Findings

Overall survival (crucial)

<p>Low GRADE</p>	<p>Treatment with TARE (resin microspheres using BSA-method) may result in little to no difference in overall survival when compared with treatment with systemic therapy in patients with unresectable hepatocellular carcinoma.</p> <p><i>Sources: (Chow, 2018; Vilgrain, 2017)</i></p>
-----------------------------	--

Progression-free survival (crucial)

<p>Low GRADE</p>	<p>Treatment with TARE (resin microspheres using BSA-method) may result in little to no difference in progression-free survival when compared with treatment with systemic therapy in patients with unresectable hepatocellular carcinoma.</p> <p><i>Sources: (Chow, 2018; Vilgrain, 2017)</i></p>
-----------------------------	---

Tumour response rate (important)

<p>Very low GRADE</p>	<p>The evidence is very uncertain about the effect of treatment on the tumour response rate with TARE (resin microspheres using BSA-method) when compared with treatment with systemic therapy in patients with unresectable hepatocellular carcinoma.</p> <p><i>Sources: (Vilgrain, 2017)</i></p>
----------------------------------	---

Serious adverse events (important)

Low GRADE	<p>Treatment with TARE (resin microspheres using BSA-method) may result in little to no difference in serious adverse events when compared with treatment with systemic therapy in patients with unresectable hepatocellular carcinoma.</p> <p><i>Sources: (Chow, 2018; Vilgrain, 2017)</i></p>
----------------------	--

Quality of life (important)

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of treatment on the quality of life with TARE (resin microspheres using BSA-method) when compared with treatment with systemic therapy in patients with unresectable hepatocellular carcinoma.</p> <p><i>Sources: (Chow, 2018; Pereira, 2021)</i></p>
---------------------------	---

Samenvatting literatuur

Chow (2018) – SIRveNIB described a phase III, open-label randomized controlled trial, which was conducted in 11 countries (27 sites) in the Asia-Pacific region. They evaluated the efficacy and safety of Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). Of 498 patients, 360 patients were included as they met the inclusion criteria and were willing to participate. These patients were randomized to receive SIRT (n=182) or sorafenib (n=178). The mean (SD) age was 59.5 (12.9) years in the intervention group, compared with 57.7 (10.6) years in the control group. In the intervention group 147/182 (80.8%) were males, compared with 151/178 (84.8%) in the control group. Patients who were randomly assigned to the SIRT group underwent angiographic and MAA assessment of suitability for SIRT. Eligible patients received a single delivery of SIRT with ⁹⁰Y-resin microspheres (2 to 5 weeks after randomization). Patients in the intervention group received oral sorafenib (400 mg twice daily). The anticipated study duration was 5 years. The following relevant outcome measures were included: OS, PFS, TRR, AE, QoL.

Vilgrain (2017) – SARAH described a phase III, open-label randomized controlled trial, which was conducted at 25 sites in France. They evaluated the efficacy and safety of (SIRT) in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). Of 496 patients, 467 patients were included as they met the inclusion criteria and were willing to participate. These patients were randomized to receive SIRT (n=237) or sorafenib (n=222). The median (IQR) age was 66 (60-72) years in the intervention group, compared with 65 (58-73) years in the control group. In the intervention group 212/237 (89%) were males, compared with 202/222 (91%) in the control group. Patients who were randomly assigned to the SIRT with ⁹⁰Y-resin microspheres underwent angiography, protective coiling and MAA-SPECT/computerised tomography scan and were readmitted for SIRT 1 or 2 weeks later. In bilobar tumours, the first treatment was delivered to the hemiliver with the greatest tumour burden and the contralateral hemiliver was scheduled for treatment 30–60 days after the first treatment. If the tumour progressed, SIRT could be repeated. Patients in the intervention group received oral sorafenib (400 mg twice daily). The anticipated study duration a minimum of 12 months. The following relevant outcome measures were included: OS, PFS, TRR, AE.

Pereira (2021) – SARAH is an ancillary study of the SARAH trial that compares the health-related quality of life (HRQoL) in patients who received either SIRT or at least one dose of sorafenib and who had at least one

QoL follow-up assessment. Of the original 496 patients participating in the SARAH trial, 285 were included in this study. These patients were randomized to receive SIRT (n=122) or sorafenib (n=163). The following relevant outcome measure was included: QoL

Overall survival (OS) (crucial)

Two studies (Chow, 2018; Vilgrain, 2017) reported the median overall survival.

Chow (2018) reported OS, which was defined as the time from the date of random assignment to death as a result of any cause or the last follow-up date if the patient was alive. The median OS was 8.8 months in the intervention group, compared with 10.0 months in the control group. This resulted in a HR of 1.12 (95% CI 0.90 to 1.39).

Vilgrain (2017) reported OS, which was defined as the time from the date of random assignment to death as a result of any cause or the last follow-up date if the patient was alive. The median OS was 8.0 months in the intervention group, compared with 9.9 months in the control group. This resulted in a HR of 1.15 (95% CI 0.94 to 1.41).

Level of evidence of the literature

The level of evidence started as high, because the studies were RCTS. The level of evidence was downgraded by 2 levels, because of study limitations (risk of bias, -1 (see RoB assessment)) and low number of patients (imprecision, -1). . Therefore, level of evidence for the outcome 'overall survival' is considered *low*.

Progression-free survival (PFS) (Crucial)

Two studies (Chow, 2018; Vilgrain, 2017) reported the progression free survival (PFS).

Chow (2018) reported the PFS. The median PFS was 5.8 months in the intervention group, compared with 5.1 months in the control group. This resulted in a HR of 0.89 (95% CI 0.7 to 1.1). This difference is not considered clinically relevant.

Vilgrain (2017) reported the PFS. The median PFS was 4.1 months in the intervention group, compared with 3.7 months. This resulted in a HR of 1.03 (95% CI 0.85 to 1.25). This difference is not considered clinically relevant.

Level of evidence of the literature

The level of evidence started as high, because the studies were RCTS. The level of evidence was downgraded by 2 levels, because of study limitations (risk of bias, -1 (see RoB assessment)) and low number of patients (imprecision, -1). Therefore, level of evidence for the outcome 'progression-free survival' is considered *low*.

Response rate (important)

Vilgrain (2017) reported the tumour response rate, defined as the proportion of patients with a best response of complete response or partial response according to RECIST version 1.1. In the intervention group, 36/190 (19%) evaluable patients achieved a complete response (n=5) or partial (n=31) response. In the control group

23/198 (12%) evaluable patients achieved a complete (n=2) or a partial response (n=21) (RR 1.63, 95% CI 1.01 to 2.65; RD 0.07, 95% CI 0.00 to 0.14)). This difference is considered clinically relevant.

Level of evidence of the literature

The level of evidence started as high, because the studies were RCTS. The level of evidence was downgraded by 3 levels, because of study limitations (risk of bias, -1 (see RoB assessment)) and data was originated from one study with a small number of included patients (serious imprecision, -2). Therefore, level of evidence for the outcome 'response rate' is considered *very low*.

Serious adverse events (AE) (important)

Two studies (Chow, 2018; Vilgrain, 2017) reported the serious adverse events, defines as grade ≥ 3 .

Chow (2018) reported the serious adverse events defined as grade ≥ 3 . In the intervention group, 36/130 (27.7%) patients experienced a serious events, compared with 82/162 (50.6%) in the control group (RR 0.82, 95% CI 0.59 to 1.15; RD -0.23, 95% CI -0.34 to -0.12).

Vilgrain (2017) reported the serious adverse events defined as grade ≥ 3 . In the intervention group, 92/226 (40.7%) patients experienced a serious events, compared with 136/216 (63.0%) in the control group (RR 0.64, 95% CI 0.54 to 0.78; RD -0.19, 95% CI -0.28 to -0.10).

Level of evidence of the literature

The level of evidence started as high, because the studies were RCTS. The level of evidence was downgraded by 2 levels, because of study limitations (risk of bias, -1 (see RoB assessment)) and low number of patients (imprecision, -1). . Therefore, level of evidence for the outcome '*serious adverse events*' is considered *low*.

Quality of Life (important)

Two studies reported the outcome Quality of life (Chow, 2028; Pereira, 2021).

Chow (2018) measured the QoL with the EQ5D, which is not a specific index for liver disease. Quantitative data was not reported. There were no statistically significant differences in the EQ-5D index between the TARE and sorafenib groups throughout the study in either the ITT or the per-protocol populations.

Pereira (2021) measured the QoL with the QLQ-C30 and the specific hepatocellular carcinoma module (QLQ-HCC18). At baseline, the global health score was 65.3 (n=110) in the intervention group, compared to 65.1 (n=154). The global health score at 12 months was 63.5 (n=21) in the intervention group, compared to 54.1 (n=22) in the control group.

Although there was a significant treatment effect ($p = 0.006$), and a significant time effect ($p < 0.0001$) on global health status, no treatment by time interaction was observed ($p = 0.12$). This difference is not considered clinically relevant.

Level of evidence of the literature

The level of evidence started as high, because the studies were RCTS. The level of evidence was downgraded

by 3 levels, because of study limitations (risk of bias, -1 (see RoB assessment)) and low number of patients (imprecision, -1) and differences in outcome measures (indirectness, -1). Therefore, level of evidence for the outcome 'progression-free survival' is considered *very low*.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What is the effectivity of treatment with TARE compared to treatment with systemic therapy in patients with without other local treatment options.

PICO

P: *Patients with a diagnosis of (locally) advanced hepatocellular carcinoma;*

I: SIRT/TARE;

C: Systemic therapy;

O: Overall survival, progression-free survival, response rate, adverse events, quality of life.

Relevant outcome measures

The guideline development group considered overall survival and progression-free survival as a crucial outcome measure for decision making; and response rate, complications/adverse events and quality of life as important outcome measures for decision making.

The guideline development group defined the outcome measures as follows:

Overall survival (OS)	Time from randomisation to death from any cause, with a minimum follow-up of 1 years
Progression-free survival (PFS)	Time from randomisation or initiation of treatment to the occurrence of disease progression or death, with a minimum follow-up of 1 year
Tumour response rate (TRR)	Response rate,
Adverse events (AE)	Grade ≥ 3
Quality of life (QoL)	Overall QoL, measured with a validated and reliable instrument

Clinically relevant difference

The guideline development group defined a minimal clinically relevant difference at a minimum of weeks) of:

- Overall survival: >12 weeks or HR <0.7.
- Progression-free survival: > 12 weeks or HR <0.7 .

And, in case of absence of a clinically relevant difference in overall survival or progression-free survival:

- Response rate: An absolute difference of 5%.
- Quality of life: A minimal clinically important difference of 10 points on the quality of life instrument EORTC QLQ-C30 or a difference of a similar magnitude on other quality of life instruments.
- Adverse events: Statistically significant less complications/adverse events.

Statistical methods

Statistical analyses were conducted using Review Manager (RevMan) software 5.4. For dichotomous outcomes, Mantel Haenszel random-effects risk ratios (RRs) and risk differences (RDs) were calculated. For continuous outcomes, a random-effects mean difference (MD) weighted by the inverse variance was calculated. The random-effects model estimates the mean of a distribution of effects. A meta-analysis was performed to pool the results if data was available for at least 3 of the included studies.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until April 15th, 2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods.

The systematic literature search resulted in 312 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- included patients HCC, ineligible for surgical intervention;
- compared systemic therapy;
- reported at least one of the outcomes of interest;
- the study design is a systematic review (SR) (preferably of randomized controlled trials; RCTs), or RCT;
- written in English language.

Based on title and abstract screening, 10 studies were initially selected. After reading the full text and thorough assessment of the studies, 6 studies were excluded (see table with reasons for exclusion under the tab Methods), and 4 study were included.

Results

In total, 4 studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2024

Laatst geautoriseerd : 01-01-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Agirrezabal I, Pereira Grillo Junior LS, Nasser F, Brennan VK, Bugano D, Galastri FL, da-Silva ALFA, Shergill S, da Motta-Leal-Filho JM. Cost-effectiveness of selective internal radiation therapy with Y-90 resin microspheres for intermediate- and advanced-stage hepatocellular carcinoma in Brazil. *J Med Econ.* 2023 Jan-Dec;26(1):731-741. doi: 10.1080/13696998.2023.2210475. PMID: 37139828.

Cheng AL, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, Lim HY, Kudo M, Breder V, Merle P, Kaseb AO, Li D, Verret W, Ma N, Nicholas A, Wang Y, Li L, Zhu AX, Finn RS. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab versus sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2022 Apr;76(4):862-873. doi: 10.1016/j.jhep.2021.11.030. Epub 2021 Dec 11. PMID: 34902530.

Chow, P., Gandhi, M., Tan, S. B., Khin, M. W., Khasbazar, A., Ong, J., Choo, S. P., Cheow, P. C., Chotipanich, C., Lim, K., Lesmana, L. A., Manuaba, T. W., Yoong, B. K., Raj, A., Law, C. S., Cua, I., Lobo, R. R., Teh, C., Kim, Y. H., Jong, Y. W., Asia-

Pacific Hepatocellular Carcinoma Trials Group (2018). SIRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Pacific Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 36(19), 1913-1921.

Espinoza M, Muquith M, Lim M, Zhu H, Singal AG, Hsiehchen D. Disease Etiology and Outcomes After Atezolizumab Plus Bevacizumab in Hepatocellular Carcinoma: Post-Hoc Analysis of IMbrave150. *Gastroenterology*. 2023 Jul;165(1):286-288.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2023.02.042. Epub 2023 Mar 7. PMID: 36894034.

Garin E, Tselikas L, Guiu B, Chalaye J, Edeline J, de Baere T, Assenat E, Tacher V, Robert C, Terroir-Cassou-Mounat M, Mariano-Goulart D, Amaddeo G, Palard X, Hollebecque A, Kafrouni M, Regnault H, Boudjema K, Grimaldi S, Fourcade M, Kobeiter H, Vibert E, Le Sourd S, Piron L, Sommacale D, Laffont S, Campillo-Gimenez B, Rolland Y; DOSISPHERE-01 Study Group. Personalised versus standard dosimetry approach of selective internal radiation therapy in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma (DOSISPHERE-01): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jan;6(1):17-29. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30290-9. Epub 2020 Nov 7. PMID: 33166497.

Hermann AL, Dieudonné A, Ronot M, Sanchez M, Pereira H, Chatellier G, Garin E, Castera L, Lebtahi R, Vilgrain V; SARAH Trial Group. Relationship of Tumor Radiation-absorbed Dose to Survival and Response in Hepatocellular Carcinoma Treated with Transarterial Radioembolization with 90Y in the SARAH Study. *Radiology*. 2020 Sep;296(3):673-684. doi: 10.1148/radiol.2020191606. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32602828.

Ho WJ, Danilova L, Lim SJ, Verma R, Xavier S, Leatherman JM, Sztain MB, Fertig EJ, Wang H, Jaffee E, Yarchoan M. Viral status, immune microenvironment and immunological response to checkpoint inhibitors in hepatocellular carcinoma. *J Immunother Cancer*. 2020 Apr;8(1):e000394. doi: 10.1136/jitc-2019-000394. PMID: 32303615; PMCID: PMC7204805.

Pereira, H., Bouattour, M., Dioguardi Burgio, M., Assenat, E., Grégory, J., Bronowicki, J. P., Chatellier, G., Vilgrain, V., & SARAH Trial Group (2021). Health-related quality of life in locally advanced hepatocellular carcinoma treated by either radioembolisation or sorafenib (SARAH trial). *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 154, 46-56. <https://doi-org.saz.idm.oclc.org/10.1016/j.ejca.2021.05.032>

Pfister D, Núñez NG, Pinyol R, Govaere O, Pinter M, Szydlowska M, Gupta R, Qiu M, Deczkowska A, Weiner A, Müller F, Sinha A, Friebel E, Engleitner T, Lenggenhager D, Moncsek A, Heide D, Stirn K, Kosla J, Kotsiliti E, Leone V, Dudek M, Yousuf S, Inverso D, Singh I, Teijeiro A, Castet F, Montironi C, Haber PK, Tiniakos D, Bedossa P, Cockell S, Younes R, Vacca M, Marra F, Schattenberg JM, Allison M, Bugianesi E, Ratzu V, Pressiani T, D'Alessio A, Personeni N, Rimassa L, Daly AK, Scheiner B, Pomej K, Kirstein MM, Vogel A, Peck-Radosavljevic M, Huckle F, Finkelmeier F, Waidmann O, Trojan J, Schulze K, Wege H, Koch S, Weinmann A, Bueter M, Rössler F, Siebenhüner A, De Dosso S, Mallm JP, Umansky V, Jugold M, Luedde T, Schietinger A, Schirmacher P, Emu B, Augustin HG, Billeter A, Müller-Stich B, Kikuchi H, Duda DG, Kütting F, Waldschmidt DT, Ebert MP, Rahbari N, Mei HE, Schulz AR, Ringelhan M, Malek N, Spahn S, Bitzer M, Ruiz de Galarreta M, Lujambio A, Dufour JF, Marron TU, Kaseb A, Kudo M, Huang YH, Djouder N, Wolter K, Zender L, Marche PN, Decaens T, Pinato DJ, Rad R, Mertens JC, Weber A, Unger K, Meissner F, Roth S, Jilkova ZM, Claassen M, Anstee QM, Amit I, Knolle P, Becher B, Llovet JM, Heikenwalder M. NASH limits anti-tumour surveillance in immunotherapy-treated HCC. *Nature*. 2021 Apr;592(7854):450-456. doi: 10.1038/s41586-021-03362-0. Epub 2021 Mar 24. PMID: 33762733; PMCID: PMC8046670.

Rognoni C, Ciani O, Sommariva S, Tarricone R. Real-World Data for the Evaluation of Transarterial Radioembolization versus Sorafenib in Hepatocellular Carcinoma: A Cost-Effectiveness Analysis. *Value Health*. 2017 Mar;20(3):336-344. doi: 10.1016/j.jval.2016.09.2397. Epub 2016 Nov 4. PMID: 28292478.

Salem R, Li D, Sommer N, Hernandez S, Verret W, Ding B, Lencioni R. Characterization of response to atezolizumab + bevacizumab versus sorafenib for hepatocellular carcinoma: Results from the IMbrave150 trial. *Cancer Med*. 2021 Aug;10(16):5437-5447. doi: 10.1002/cam4.4090. Epub 2021 Jun 29. PMID: 34189869; PMCID: PMC8366100.

Vilgrain, V., Pereira, H., Assenat, E., Guiu, B., Ilonca, A. D., Pageaux, G. P., Sibert, A., Bouattour, M., Lebtahi, R., Allaham, W., Barraud, H., Laurent, V., Mathias, E., Bronowicki, J. P., Tasu, J. P., Perdrisot, R., Silvain, C., Gerolami, R., Mundler, O., Seitz, J. F., SARAH Trial Group (2017). Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 18(12), 1624-1636. [https://doi-org.saz.idm.oclc.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30683-6](https://doi-org.saz.idm.oclc.org/10.1016/S1470-2045(17)30683-6)

Welke palliatieve systeemtherapie wordt geadviseerd bij patiënten met een (niet lokaal behandelbaar)-HCC?

Uitgangsvraag

Welke palliatieve systeemtherapie wordt geadviseerd bij patiënten met een (niet lokaal behandelbaar)-HCC?

Aanbeveling

Maak samen met de patiënt een afweging om wel of geen palliatieve systeemtherapie te starten. Bespreek de wensen en verwachtingen van de patiënt.

Bepaal voorafgaand aan de behandeling de leverfunctie. Een voldoende behouden leverfunctie is een voorwaarde om te starten met systeemtherapie (waarbij terughoudendheid bij een hoog geconjugeerd bilirubine wordt geadviseerd). Hierbij is een Child Pugh C niet goed genoeg voor systeemtherapie; bij A en B zal in het levercentrum de leverfunctie beoordeeld worden.

Geef bij patiënten met een behouden leverfunctie, die met eerstelijns palliatieve systeemtherapie behandeld willen worden, atezolizumab plus bevacizumab. Verifieer voor start dat er een gastroscopie is die niet ouder is dan 6 maanden met behandelde varices alvorens de behandeling te starten.

Geef sorafenib of lenvatinib bij patiënten die met palliatieve systeemtherapie behandeld willen worden die een behouden leverfunctie hebben, maar een contra-indicatie voor atezolizumab en bevacizumab. Hierbij heeft sorafenib de voorkeur gezien uitgebreidere ervaring en kosten, en kan er een voorkeur zijn voor lenvatinib gezien het hogere responspercentage.

Overweeg sorafenib in tweedelijns bij progressie op atezolizumab plus bevacizumab.

Overweeg regorafenib in de volgende lijn bij progressie op sorafenib.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is literatuuronderzoek verricht naar de verschillen in klinische uitkomsten tussen de verschillende (eerste, tweede en derdelijns) behandelingen die in Nederland aangeboden worden. Tot en met 15 april 2022 werden er vier gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCTs) gevonden in de eerstelijnsbehandeling en één studie in de tweedelijnsbehandeling. Er zijn geen studies gevonden naar een derdelijns behandeling bij gevorderd of gemetastaseerd hepatocellulair carcinoom. Na de zoekdatum is er een update beschikbaar gekomen van één van de geïncludeerde RCTs. Deze is ook meegenomen in de literatuuranalyse (Cheng, 2022).

Binnen de eerstelijnsbehandeling werden vier RCTs gevonden, waarbij sorafenib vergeleken werd met placebo (Llovet, 2008; Cheng, 2009), lenvatinib met sorafenib (Kudo, 2018) en atezolizumab + bevacizumab met sorafenib (Finn, 2020; Cheng, 2022). De systematische literatuuranalyse laat zien dat de behandeling met sorafenib vergeleken met placebo een positief effect zou kunnen hebben op de algemene overleving, evenals

de behandeling van atezolizumab + bevacizumab vergeleken met sorafenib. Lenvantinib is non inferior aan sorafenib. De overall bewijskracht van de literatuur binnen de eerstelijnsbehandelingen werd geclassificeerd als laag en zeer laag. Dit heeft te maken met de imprecisie van de bevindingen (klein aantal studies) en beperkingen in studie opzet (risk of bias).

Voor de tweedelijns behandeling werd één RCT gevonden, waarbij regorafenib vergeleken werd met placebo (Bruix, 2017). De systematische literatuuranalyse laat zien dat de behandeling met regorafenib positieve effecten zou kunnen hebben op de totale en ziektevrije overleving. Voor de uitkomstmaten tumor respons, complicaties en kwaliteit van leven waren er geen positieve klinische effecten te zien. De overall bewijskracht van de literatuur binnen de tweedelijnsbehandelingen werd geclassificeerd als laag. Dit heeft te maken met imprecisie van de bevindingen doordat de bevindingen gebaseerd zijn op één studie. De Celestial studie is niet geselecteerd omdat patiënten met tweedelijns en derdelijns palliatieve systeemtherapie geïncludeerd werden, zonder dat hiervoor gestratificeerd werd. De overlevingswinst van deze groepen samen waren wel statistisch significant maar voldeden niet aan de oude PASKWIL criteria (OS van 10,2 versus 8,0 maanden; Δ 2,2 maanden, HR: 0,76; 95%-BI: 0,63- tot 0,92; $P = 0,005$).

Al de geïncludeerde fase III studies bevatten patiënten met Child-Pugh A (behalve Cheng, 2009) waardoor er geen uitspraak te doen is over patiënten met een Child-Pugh B levercirrose. Op basis van retrospectieve data is terughoudendheid geboden voor behandeling met palliatieve systeemtherapie bij de groep met Child-Pugh B (Labeur, 2018) omdat deze data tonen dat de effectiviteit van de systeemtherapie minder is dan in de originele studie gezien werd. Tevens geldt dat terughoudendheid in acht moet worden genomen bij een geconjugeerd bilirubine van 3 keer ULN omdat dat in de meeste studies een exclusie criterium was

Overige overwegingen

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventuele hun verzorgers)

Indien er een mogelijkheid is voor palliatieve systeemtherapie, is het wenselijk om de beslissing samen met de patiënt te nemen. Doel van palliatieve systeemtherapie is verlenging van overleving en vergroting van kwaliteit van leven. Persoonlijke voorkeuren van de patiënt zijn van grote invloed op deze keuze om wel of niet palliatieve systeemtherapie te starten.

In geval van wens voor palliatieve systeemtherapie heeft in eerstelijns atezolizumab met bevacizumab een grotere winst op OS (19.2 maanden versus 13.4 maanden, HR 0.66) en op kwaliteit van leven in vergelijking met sorafenib. De mediane tijd tot verslechtering van kwaliteit van leven was 11.2 maanden met atezolizumab plus bevacizumab versus 3.6 maanden met sorafenib (HR 0.73 95% CI 0.46 tot 0.85). Behandelgerelateerde bijwerkingen graad 3/4 waren gelijk namelijk 43 % in de groep met atezolizumab en bevacizumab versus 46% met sorafenib. Aspecten die gecontroleerd dienen te worden zijn of er contra-indicaties zijn voor immuuntherapie en of er therapeutische antistolling gebruikt wordt. Daar moet rekening mee gehouden worden in de behandeling met atezolizumab plus bevacizumab. Daarnaast moet de leverfunctie voldoende zijn en dienen oesophagusvarices behandeld te zijn, indien geïndiceerd.

Indien er een contra-indicatie voor atezolizumab en/of bevacizumab is, heeft de behandelend arts in samenspraak met de patiënt de keuze om te starten met sorafenib of lenvatinib. Vanwege de langere ervaring met sorafenib versus lenvatinib en de lagere kosten heeft sorafenib de voorkeur boven lenvatinib.

Echter, indien een snelle respons gewenst is, is lenvatinib te prefereren boven sorafenib (ORR lenvatinib 40.6% vergeleken met 12.4% met sorafenib). Behandelgerelateerde graad 3-4 bijwerkingen van sorafenib versus lenvatinib waren vergelijkbaar, maar het bijwerkingen patroon was verschillend. Dus bij toxiciteit van sorafenib kan een switch gemaakt worden naar lenvatinib.

De tweedelijns studie met regorafenib versus placebo toont een bescheiden overlevingswinst en geen verschil in kwaliteit van leven in vergelijking met placebo. Overweeg deze behandeling alleen bij fitte patiënten die progressief zijn onder behandeling met sorafenib en een goede leverfunctie hebben, en sorafenib goed hebben verdragen.

Er is nog geen wetenschappelijk bewijs voor tweedelijns behandeling na atezolizumab en bevacizumab. In dit geval zal op basis van klinische expertise, bijwerkingen profiel een afweging voor sorafenib conform de add-on gemaakt worden.

Op basis van exploratieve analyses zijn in zijn algemeenheid enkele prognostisch slechte factoren te duiden, te weten aanwezigheid van macrovasculaire invasie en een hoog alpha FP.

Bij patiënten met een fibrolamellair HCC zal casus per casus overwogen moet worden welke behandeling het best toepasbaar is, omdat deze patiënten bij elke interventiestudie met HCC geëxcludeerd werden.

Kosten (middelenbeslag)

Er zijn geen studies verricht naar kosteneffectiviteit van atezolizumab en bevacizumab versus sorafenib. De kosten van atezolizumab zijn substantieel hoger dan die van sorafenib. Echter, omdat de effectiviteit van atezolizumab en bevacizumab zo duidelijk groter is, spelen de kosten een ondergeschikte rol bij de afweging.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Bij voorkeur behandelen in gespecialiseerd centrum waar multidisciplinaire kennis is van het HCC conform SONCOS-normeringen.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Persoonlijke voorkeuren van de patiënt zijn van grote invloed op deze keuze om wel of niet palliatieve systeemtherapie te starten, zeker gezien de verwachte winst in overleving versus de kwaliteit van leven. Daarom is de aanbeveling zo geformuleerd dat altijd in overleg met de patiënt wordt besloten of er wel of niet met palliatieve systeemtherapie wordt gestart.

Alhoewel in studies een CP score aangehouden wordt is het advies naast de getalsmatige criteria ook klinische parameters een grote impact te geven. Daarom is gekozen voor de term behouden leverfunctie, die ook in de internationale richtlijnen toegepast wordt. In geval van twijfel overleg met een expertisecentrum.

Onderbouwing

Achtergrond

In de vorige richtlijnen was sorafenib de enig geregistreerde palliatieve behandeling voor het HCC. Nadien zijn er meerdere middelen in eerste en tweede lijn onderzocht en geregistreerd. Het doel van de module is de plaatsbepaling van deze middelen in de Nederlandse situatie te beschrijven.

Conclusies / Summary of Findings

First-line treatment

Conclusions

Overall survival (crucial)

Sorafenib versus placebo

<p>Low GRADE</p>	<p>Treatment with sorafenib may result in a higher overall survival when compared with placebo in patients with hepatocellular carcinoma.</p> <p><i>Sources: (Llovet, 2008; Cheng, 2009)</i></p>
-----------------------------	---

Atezolizumab + Bevacizumab versus Sorafenib

<p>Low GRADE</p>	<p>Treatment with atezolizumab + bevacizumab may result in a higher overall survival when compared with sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma.</p> <p><i>Sources: (Cheng, 2022)</i></p>
-----------------------------	--

Lenvatinib versus Sorafenib

<p>Low GRADE</p>	<p>Treatment with lenvatinib may result in little to no difference in overall survival when compared with sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma.</p> <p><i>Sources: (Kudo, 2018)</i></p>
-----------------------------	---

Progression-free survival (crucial)

Sorafenib versus placebo

<p>Very low GRADE</p>	<p>The evidence is very uncertain about the effect of sorafenib on progression-free survival when compared with placebo in patients with hepatocellular carcinoma.</p> <p><i>Sources: (Llovet, 2008; Cheng, 2009)</i></p>
----------------------------------	--

Atezolizumab + Bevacizumab versus Sorafenib

<p>Low GRADE</p>	<p>Treatment with atezolizumab + bevacizumab may result in higher progression-free survival when compared with sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma.</p> <p><i>Sources: (Cheng, 2022)</i></p>
-----------------------------	---

Lenvatinib versus Sorafenib

<p>Low GRADE</p>	<p>Treatment with lenvatinib may result in a higher progression-free survival when compared with sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma.</p> <p><i>Sources: (Kudo, 2018)</i></p>
-----------------------------	--

Tumour response rate (important)

Sorafenib versus placebo

Very Low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of sorafenib on tumour response rate when compared to placebo in patients with hepatocellular carcinoma.</p> <p><i>Sources: (Llovet, 2008; Cheng, 2009)</i></p>
-----------------------	---

Atezolizumab + Bevacizumab versus Sorafenib

Low GRADE	<p>Treatment with atezolizumab + bevacizumab may result in a higher tumour response rate when compared with sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma.</p> <p><i>Sources: (Cheng, 2022)</i></p>
------------------	--

Lenvatinib versus Sorafenib

Low GRADE	<p>Treatment with lenvatinib may result in a higher tumour response rate when compared with sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma.</p> <p><i>Sources: (Kudo, 2018)</i></p>
------------------	---

Serious adverse events (important)*Sorafenib versus placebo*

Very Low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of sorafenib on serious adverse events when compared to placebo in patients with hepatocellular carcinoma.</p> <p><i>Sources: (Llovet, 2008; Cheng, 2009)</i></p>
-----------------------	---

Atezolizumab + Bevacizumab versus Sorafenib

Low GRADE	<p>Treatment with atezolizumab + bevacizumab may result in little to no difference in serious adverse events when compared with sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma.</p> <p><i>Sources: (Cheng, 2022)</i></p>
------------------	--

Lenvatinib versus Sorafenib

Low GRADE	<p>Treatment with lenvatinib may result in little to no difference in serious adverse events when compared with sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma.</p> <p><i>Sources: (Kudo, 2018)</i></p>
------------------	---

Quality of life (important)*Sorafenib versus placebo*

- grade	<p>No evidence was found regarding the effect of sorafenib on the quality of life when compared with placebo in in patients with hepatocellular carcinoma.</p>
------------	---

Atezolizumab + Bevacizumab versus Sorafenib

Low GRADE	Treatment with atezolizumab + bevacizumab may result in a higher quality of life when compared with sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma. <i>Sources: (Finn, 2020)</i>
----------------------	---

Lenvatinib versus Sorafenib

Low GRADE	Treatment with lenvatinib may result in little to no difference in quality of life when compared with sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma. <i>Sources: (Kudo, 2018)</i>
----------------------	---

Second-line treatment**Conclusions**Overall survival (crucial)*Regorafenib versus placebo*

Low GRADE	Treatment with regorafenib may result in a higher overall survival when compared with placebo in patients with hepatocellular carcinoma. <i>Sources: (Bruix, 2017)</i>
----------------------	--

Progression-free survival (crucial)*Regorafenib versus placebo*

Low GRADE	Treatment with regorafenib may result in a higher progression-free survival when compared with placebo in patients with hepatocellular carcinoma. <i>Sources: (Bruix, 2017)</i>
----------------------	---

Tumour response rate (important)*Regorafenib versus placebo*

Low GRADE	Treatment with regorafenib may result in little to no difference in tumour response rate when compared with placebo in patients with hepatocellular carcinoma. <i>Sources: (Bruix, 2017)</i>
----------------------	--

Serious adverse events (important)*Regorafenib versus placebo*

Low GRADE	Treatment with regorafenib may result in little to no difference in serious adverse events when compared with placebo in patients with hepatocellular carcinoma. <i>Sources: (Bruix, 2017)</i>
----------------------	--

Quality of life (important)*Regorafenib versus placebo*

Low GRADE	Treatment with regorafenib may result in little to no difference in quality of life when compared with placebo in patients with hepatocellular carcinoma. <i>Sources: (Bruix, 2017)</i>
----------------------	---

Third-line treatment**Conclusions**

Overall survival (crucial), progression-free survival (crucial), tumour response rate (important), serious adverse events (important), quality of life (important)

- GRADE	No evidence was found in the third-line treatment setting for patients with hepatocellular carcinoma.
------------	---

Samenvatting literatuur

Park (2021) performed a systematic review and network meta-analyses (NMA) to evaluate the efficacy and safety of various systemic therapies in advanced hepatocellular carcinoma (HCC) in the first line and second line setting. Inclusion criteria were RCTs with head-to-head comparisons of at least two arms; systemic therapy in the first line or second line or later setting for advanced or metastatic HCC; and had at least one of the following clinical outcomes: objective response rate (ORR), progression-free survival (PSF) or time to progression if PFS was not reported. Three databases (PubMed, Embase, Cochrane) were searched up to April 2020. 13 first-line and 11 second-line trials were included in the final quantitative and qualitative synthesis.

Oranratnachai (2021) performed a systematic review and network meta-analyses (NMA) to evaluate the efficacy and safety of various systemic therapies in advanced hepatocellular carcinoma (HCC) in the first-line setting. Inclusion criteria were RCTs who included adults with advanced HCC who were treatment-naïve; comparing any pair of chemotherapy agents, MKIs, or placebo; and had at least one of the following clinical outcomes: OS, PFS, ORR and AE. Two databases (PubMed and SCOPUS) were searched up to November 30, 2019. 20 first-line studies were included in the final quantitative and qualitative synthesis.

Solimando (2022) performed a systematic review and network meta-analyses (NMA) to evaluate the efficacy and safety of various systemic therapies in advanced hepatocellular carcinoma (HCC) in the first-line setting. Inclusion criteria were RCTs who included adults with advanced HCC who were already treated with sorafenib; receiving a second-line systemic treatment in a phase II or phase III RCT; and had at least one of

the following clinical outcomes: OS, PFS and drug withdrawal due to adverse events. Four (PubMed, SCOPUS, Web of Science, and ClinicalTrials.gov) were searched up to December 31, 2020. 14 second-line studies were included in the final quantitative and qualitative synthesis.

Table 6.1 Overview and characteristics of the included studies evaluating the first-line treatments in the selected systematic reviews

RCT	Year	Trial/Phase	Intervention	Comparison	N	Park (2021)	Oranratnachai (2021)
Llovet	2008	SHARP/III	Sorafenib	Placebo	602	X	X
Cheng	2009	NCT00492752/III	Sorafenib	Placebo	226	X	X
Cheng	2013	SUN1170/III	Sunitinib	Sorafenib	1074	X	X
Johnson	2013	BRISK-FL/III	Brivanib	Sorafenib	1155	X	X
Zhu	2015	SEARCH/III	Erlotinib + Sorafenib	Sorafenib	720	X	X
Cainap	2015	NCT01009593/III	Linifanib	Sorafenib	1035	X	X
Cheng	2015	NCT01033240/II	Tigatuzumab + Sorafenib	Sorafenib	162	X	X
Kudo	2017	NCT02400788/II	Resminostat + Sorafenib	Sorafenib	-	X	
Kudo	2018	REFLECT/III	Lenvatinib	Sorafenib	954	X	X
Yau	2019	CheckMate 459/III	Nivolumab	Sorafenib	743	X	
Abou-Alfa	2019	CALGB80802/III	Sorafenib + Doxorubicin	Sorafenib	356	X	X
Finn	2020	IMbrave150/III	Atezolizumab + Bevacizumab	Sorafenib	485	X	
Bi and Qin	2020	NCT02645981/II-III	Donafenib	Sorafenib	659	X	
Lai	1988	-/III	Doxorubicin	No treatment	106		X
Mok	1999	-/II	Nolatrexed	Doxorubicin	54		X
Yeo	2005	-/III	PIAF	Doxorubicin	188		X
Gish	2007	-/III	Nolatrexed	Doxorubicin	445		X
Qin	2013	NCT00471965 /III	FOLFOX4	Doxorubicin	371		X
Ji*	2013	-/III	Sorafenib	No treatment	189		X
Palmer	2018	NCT01004003 /II	Nintedanib	Sorafenib	93		X
Thomas	2018	NCT00881751/II	Bevacizumab + Erlotinib	Sorafenib	90		X
Yen	2018	NCT00987935 /II	Nintedanib	Sorafenib	95		X
Assenat	2019	PRODIGE 10/II	Sorafenib + GEMOX	Sorafenib	95		X
Koeberle	2016	SAKK77/08 and SASL 29/II	Sorafenib + Everolimus	Sorafenib	105		X

In **bold** the selected RCTs which are based on available therapies in the Netherlands

*Child-Pugh Class B population

Table 6.2 Overview and characteristics of the included studies evaluating the second-line treatments in the selected systematic reviews

RCT	Year	Trial/Phase	Intervention	Comparison	N	Park (2021)	Solimando (2021)
Bruix	2017	RESORCE/III	Regorafenib	Placebo	573	X	X
Abou-Alfa	2018	CELESTIAL/III	Cabozantinib	Placebo	707	X	X
Zhu	2015	REACH/III	Ramucirumab	Placebo	644	X	X
Zhu	2019	REACH-2/III	Ramucirumab	Placebo	292	X	X
Li (Qin)	2020	NCT02329860/III	Apatinib	Placebo	393	X	
Finn	2019	KEYNOTE-240/III	Pembrolizumab	Placebo	413	X	X
Llovet	2013	BRISK-PS/III	Brivanib	Placebo	395	X	X
Santoro	2013	NCT00988741/II	Tivantinib	Placebo	107	X	X
Zhu	2014	EVOLVE-1/III	Everolimus	Placebo	546	X	X
Kang	2015	NCT01210495/II	Axitinib	Placebo	202	X	X
Rimassa	2018	RESORCE/III	Tivantinib	Placebo	340	x	
Abou-Aifa	2016	NCT01507168/III	Codrituzumab	Placebo	185		X
Kudo	2017	S/CUBE/III	S-1	Placebo	333		X
Abou-Aifa	2018	ADIPEG20/III	ADIPEG240	Placebo	635		X
Rimassa	2018	METIV-HCC/III	Tivantinib	Placebo	340		X
Kudo	2020	JET-HCC/III	Tivantinib	Placebo	195		X

In **bold** the selected RCT which is based on available therapies in the Netherlands

First-line treatment

Four RCTs were selected that assessed the systemic therapy in the first-line setting.

Sorafenib versus placebo was studied in two RCTS (Llovet, 2008; Cheng, 2009). Lenvatinib versus sorafenib was studied in one RCT (Kudo, 2018). Atezolizumab + bevacizumab versus sorafenib was studied in 1 RCT (Finn, 2020) (see table 6.1).

Second-line treatment

1 RCT was selected that assessed the systemic therapy within the second-line setting.

This study assessed the efficacy and safety of regorafenib in patients with HCC who have progressed during sorafenib treatment (Bruix, 2017) (see table 6.2).

Third-line treatment

No studies reporting efficacy and safety of third-line treatment in patients with (unresectable) HCC were included in this literature review.

Description of studies

Subquestion 1 – Which first line systemic therapy is the most effective and safe for use in patients with (unresectable) HCC?

Sorafenib versus placebo

Llovet (2008) - SHARP described a phase III, double-blind, placebo-controlled trial, which was conducted in 21 countries (121 sites) in Europe, North America, South America, and Australasia. They evaluated the efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma who had not received previous systemic therapy. A total of 602 patients were randomized to receive sorafenib (n=299) at a dose of 400 mg twice daily or placebo (n=303). The mean (SD) age was 64.9 (11.2) years in the intervention group, compared with 66.3 (10.2) years in the control group. In the intervention group 260/299 (87%) were males, compared with 264/303 (87%) in the control group. All patients had a Child-Pugh class A score. The following relevant outcome measures were included: overall survival, time to symptomatic progression, objective response (partial/complete), adverse events. This RCT was included in the systematic review by Park (2021) and Oranratnachai (2021).

Cheng (2009) - described a phase III, double-blind, placebo-controlled trial, which was conducted in 23 sites within the Asia-Pacific region, in China, Taiwan, and South-Korea. They evaluated the efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma who had not received previous systemic therapy. A total of 226 patients were randomized to receive sorafenib (n=150) at a dose of 400 mg twice daily or placebo (n=76). The median (range) age was 51 (23-86) years in the intervention group, compared with 52 (25-79) years in the control group. In the intervention group 127/150 (84.7%) were males, compared with 66/76 (86.8%) in the control group. All patients had a Child-Pugh class A score. The following relevant outcome measures were included: overall survival, time to progression, objective response (partial/complete), adverse events, quality of life. This RCT was included in the systematic review by Park (2021) and Oranratnachai (2021).

Atezolizumab + Bevacizumab versus Sorafenib

Finn (2020) – IMbrave150 described a phase III, global, open-label randomized controlled trial, which was conducted at 111 sites in 17 countries. They evaluated the efficacy and safety of atezolizumab plus bevacizumab compared to sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma who had not received previous systemic therapy. A total of 573 patients were randomized to receive atezolizumab (IV, 1200 mg on day 1 of each 21-day cycle) plus bevacizumab (IV, 15 mg/kg on day 1 of each 21 day cycle (n=336), compared with sorafenib (orally administered 400 mg twice per day on days 1-21 of each 21-day cycle) (n=165). In the intervention group 277/336 (82%) were males, compared with 137/165 (83%) in the control group. All patients had a Child-Pugh class A score. The following relevant outcome measures were included: overall survival, progression-free survival, objective response (partial/complete), adverse events, quality of life. This RCT was included in the systematic review by Park (2021) and Oranratnachai (2021). After the search date, a recent update became available which present updated data after 12 months of additional follow-up (**Cheng, 2022**). This study is added to the evidence table and data-synthesis.

Lenvatinib versus Sorafenib

Kudo (2018) – REFLECT described a phase III, open-label, randomized controlled non-inferiority trial which was conducted at 154 sites in 20 countries throughout the Asia-Pacific, European, and North American region. They compared the overall survival in patients treated with lenvatinib versus sorafenib in patients with

advanced hepatocellular carcinoma who had not received previous systemic therapy. A total of 954 patients were randomized to receive lenvatinib (12 mg/day for bodyweight ≥ 60 kg or 8 mg/day for bodyweight) (n=478) or sorafenib 400 mg twice-daily in 28-day cycles (n=476). In the intervention group 405/478 (85%) were males, compared with 401/476 (84%) in the control group. All patients had a Child-Pugh Class A score. The following relevant outcome measures were included: overall survival, progression-free survival, objective response (partial/complete), adverse events, quality of life.

Subquestion 2 – Which second line systemic therapy is the most effective and safe for use in patients with (unresectable) HCC?

Regorafenib versus placebo

Bruix (2017) - RESORCE described a phase III, double-blind, placebo controlled trial, which was conducted in 21 countries (152 sites) in North America, South America, Europe, Asia, and Australia. They evaluated the efficacy and safety of regorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma who tolerated sorafenib (≥ 400 mg/day for ≥ 20 of last 28 days of treatment) and progressed on sorafenib. A total of 573 patients were randomized to receive regorafenib at a dose of 160 mg every day for 3 weeks of every 4-week cycle plus best supportive care (n=379) or placebo + best supportive care (n=194). The median (range) age was 64 (54-71) years in the intervention group, compared with 62 (55-68) years in the control group. In the intervention group 333/379 (88%) were males, compared with 171/194 (88%) in the control group. All patients had a Child-Pugh class A score. The following relevant outcome measures were included: overall survival, progression-free survival, objective response (partial/complete), adverse events. This RCT was included in the systematic review by Park (2021) and Solimando (2022).

Subquestion 3 – Which third line systemic therapy is the most effective and safe for use in patients with (unresectable) HCC?

No studies reporting efficacy and safety of third-line treatment in patients with (unresectable) HCC were included in this literature review.

The Celestial study was not included as patients with both second- and third-line treatment were permitted without preplanned subpopulations efficacies.

First-line treatment

Overall survival (OS) (crucial)

Sorafenib versus placebo

Two studies (Llovet, 2008; Cheng, 2009) reported the median overall survival.

Llovet (2008) reported OS, which was measured from the date of randomization until the date of death from any cause. The median OS was 10.7 months in the intervention group, compared with 7.9 in the control group. This resulted in a HR of 0.69 (95% CI 0.55 to 0.87). This difference is considered clinically relevant.

Cheng (2009) reported OS, which measured from the date of randomization until the date of death from any cause. The median OS was 6.5 in the intervention group, compared with 4.2 in the control group. This resulted in a HR of 0.65 (95% CI 0.53 to 0.81). This difference is considered clinically relevant.

Level of evidence of the literature

The level of evidence started as high, because the studies were RCTS. The level of evidence was downgraded by 2 levels, because of study limitations (risk of bias, -1 (see RoB assessment)) and because the optimal information was criteria is not met (imprecision, -1). Therefore, the level of evidence for the outcome 'overall survival' is considered *low*.

Atezolizumab + Bevacizumab versus Sorafenib

Cheng (2022) reported OS, which measured from the date of randomization until the date of death from any cause. The median OS was 19.2 in the intervention group, compared with 13.4 in the control group. This resulted in a HR of 0.66 (95% CI 0.53 to 0.81). This difference is considered clinically relevant.

Level of evidence of the literature

The level of evidence started as high, because the study was an RCT. The level of evidence was downgraded by 2 levels, because the optimal information size criteria is not met (imprecision, -2). Therefore, the level of evidence for the outcome 'overall survival' is considered *low*.

Lenvatinib versus Sorafenib

Kudo (2018) reported OS, which measured from the date of randomization until the date of death from any cause. The median OS was 13.6 in the intervention group, compared with 12.3 in the control group. This resulted in a HR of 0.92 (95% CI 0.79 to 1.06). This difference is not considered clinically relevant.

Level of evidence of the literature

The level of evidence started as high, because the study was an RCT. The level of evidence was downgraded by 2 levels, because the optimal information size criteria is not met (imprecision, -2). Therefore, the level of evidence for the outcome 'overall survival' is considered *low*.

Progression-free survival (PFS) (crucial)

Sorafenib versus placebo

Cheng (2009) reported the time to progression. The median time to progression was 2.8 months in the intervention group, compared with 1.4 months in the control group. This resulted in a HR of 0.57 (95% CI 0.42 to 0.79). This difference is considered clinically relevant.

Llovet (2008) reported the time to symptomatic progression. The median time to symptomatic progression was 4.1 months in the intervention group, compared with 4.9 in the control group. This resulted in a HR of 0.58 (95% CI 0.45 to 0.74). This difference is considered clinically relevant.

Level of evidence of the literature

The level of evidence started as high, because the studies were RCTS. The level of evidence was downgraded by 3 levels, because of study limitations (risk of bias, -1 (see RoB assessment)) and low number of patients (imprecision, -1), differences in outcome measures (indirectness, -1). Therefore, the level of evidence for the outcome 'progression-free survival' is considered *very low*.

Atezolizumab + Bevacizumab versus Sorafenib

Cheng (2022) reported PFS. The median PFS was 6.9 in the intervention group, compared with 4.3 in the control group. This resulted in a HR of 0.65 (95% CI 0.53 to 0.81). This difference is considered clinically relevant.

Level of evidence of the literature

The level of evidence started as high, because the study was an RCT. The level of evidence was downgraded by 2 levels, because the optimal information size criteria is not met (imprecision, -2). Therefore, the level of evidence for the outcome 'progression-free survival' is considered *low*.

Lenvatinib versus Sorafenib

Kudo (2018) reported PFS. The median PFS was 7.3 in the intervention group, compared with 3.6 in the control group. This resulted in a HR of 0.64 (95% CI 0.55 to 0.75). This difference is considered clinically relevant.

Level of evidence of the literature

The level of evidence started as high, because the study was an RCT. The level of evidence was downgraded by 2 levels, because the optimal information size criteria is not met (imprecision, -2). Therefore, the level of evidence for the outcome 'progression-free survival' is considered *low*.

Tumour response rate (important)

Sorafenib versus placebo

Two studies (Llovet, 2008; Cheng, 2009) reported the response rate.

Llovet (2008) reported the tumour response rate, defined as the proportion of patients with a best response of complete response or partial response according to RECIST. There were no complete responses in either group. In the intervention group 7/299 (2.3%) achieved a partial response, compared with 2/303 (0.7%) in the control group. The RD was 1.7% (95% CI -0.26 to 3.6). This difference is not considered clinically relevant.

Cheng (2009) reported the tumour response, defined as the proportion of patients with a best response of complete response or partial response according to RECIST. There were no complete responses in either group. In the intervention group 5/150 (3.3%) achieved a partial response, compared with 1/76 (1.3%) in the control group. The RD was 2% (95% CI -1.8 to 5.9). This difference is not considered clinically relevant.

Level of evidence of the literature

The level of evidence started as high, because the studies were RCTS. The level of evidence was downgraded by 3 levels, because of study limitations (risk of bias, -1 (see RoB assessment)) and low number of events (imprecision, -2). Therefore, the level of evidence for the outcome 'tumour response rate' is considered *very low*.

Atezolizumab + Bevacizumab versus Sorafenib

Cheng (2022) reported the tumour response, defined as the proportion of patients with a best response of complete response or partial response according to RECIST 1.1. In the intervention group, 25/326 (7.7%) patients achieved a complete response and 72/326 (22.1%) a partial response. In the control group 1/159

(0.6%) patients achieved a complete response and 17/159 (10.7%) a partial response. The overall response rate was 97/326 (29.8%) in the intervention group compared to 18/159 (11.3%) in the control group. The RD was 18.4% (95% CI 11.4 to 25.4). This difference is not considered clinically relevant.

Level of evidence of the literature

The level of evidence started as high, because the study was an RCT. The level of evidence was downgraded by 2 levels, because the optimal information size criteria is not met (imprecision, -2). Therefore, the level of evidence for the outcome 'tumour response rate' is considered *low*.

Lenvatinib versus Sorafenib

Kudo (2018) reported the tumour response, defined as the proportion of patients with a best response of complete response or partial response according to a masked independent imaging review with a modified RECIST (mRECIST). In the intervention group, 10/478 (2.1%) patients achieved a complete response and 184/478 (38.5%) a partial response. In the control group 4/476 (0.8%) patients achieved a complete response and 55/476 (11.6%) a partial response. The overall response rate was 194/478 (40.6%) in the intervention group, compared to 59/476 (12.4%) in the control group. The RD was 28.2% (95% CI 22.9 to 33.5). This difference is considered clinically relevant.

Level of evidence of the literature

The level of evidence started as high, because the study was an RCT. The level of evidence was downgraded by 2 levels, because the optimal information size criteria is not met (imprecision, -2). Therefore, the level of evidence for the outcome 'tumour response rate' is considered *low*.

Serious adverse events (important)

Sorafenib versus placebo

Two studies (Llovet, 2008; Cheng, 2009) reported the incidence of serious treatment-emergent adverse events.

Llovet (2008) reported the incidence of serious treatment-emergent adverse events.

In the intervention group was 52/297 (17.5%) patients experienced a treatment-emergent adverse event, compared with 54/302 (17.9%) in the control group. Diarrhea, weight loss, hand-foot skin reaction, and hypophosphatemia were more frequent in the sorafenib group (intervention). The RD was -0.4% (95% CI -6.5 to 5.8). This difference is not considered clinically relevant.

Cheng (2008) reported the incidence of serious treatment-emergent adverse events. In the intervention group, 71/149 (47.7%) patients experienced a treatment-emergent adverse event, compared with 34/75 (45.3%) in the control group. Hand-foot skin reactions, diarrhoea and fatigue were more frequent in the sorafenib group (intervention). The RD was 2.3% (95% CI -11.5 to 16.1). This difference is not considered clinically relevant.

Level of evidence of the literature

The level of evidence started as high, because the studies were RCTs. The level of evidence was downgraded

by 3 levels, because of study limitations (risk of bias, -1 (see RoB assessment)) and low number of events (imprecision, -2). Therefore, the level of evidence for the outcome 'serious adverse events' is considered *very low*.

Atezolizumab + Bevacizumab versus Sorafenib

Cheng (2022) reported the incidence of serious adverse events and the incidence of serious treatment-emergent adverse events. In the intervention group, 76/329 (23.1%) patients experienced a treatment-emergent adverse event, compared with 25/156 (16.0%) in the control group. Proteinuria, hypertension and fatigue was most common with atezolizumab plus bevacizumab (intervention), whereas palmar-plantar, erythrodysesthesia syndrome and diarrhea was most common in the sorafenib arm (control). The RD was 7.1% (95% CI -0.27 to 14.4). This difference is not considered clinically relevant.

Level of evidence of the literature

The level of evidence started as high, because the study was an RCT. The level of evidence was downgraded by 2 levels, because the optimal information size criteria is not met (imprecision, -2). Therefore, the level of evidence for the outcome 'serious adverse events' is considered *low*.

Lenvatinib versus Sorafenib

Kudo (2018) reported the incidence of serious treatment-emergent adverse events. In the intervention group, 205/476 (43.1%) patients experienced a treatment-emergent adverse event, compared with 144/475 (30.3%) in the control group. Hypertension, diarrhea, decreased appetite, and decreased weight was most common in the lenvatinib arm (intervention), whereas palmar-plantar erythrodysesthesia, diarrhoea, hypertension, and decreased appetite was most common in the sorafenib arm (control). The RD was 12.8% (95% CI 6.7 to 18.8). This difference is not considered clinically relevant.

Level of evidence of the literature

The level of evidence started as high, because the study was an RCT. The level of evidence was downgraded by 2 levels, because the optimal information size criteria is not met (imprecision, -2). Therefore, the level of evidence for the outcome 'serious adverse events' is considered *low*.

Quality of life (important)

Sorafenib versus placebo

Quality of life was not reported.

Level of evidence of the literature

The level of evidence was not graded because no study reported quality of life.

Atezolizumab + Bevacizumab versus Sorafenib

Finn (2020) reported on the patient-reported outcomes, which were evaluated with the use of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) quality-of-life questionnaire for cancer (EORTC QLQ-C30). Finn (2020) reported the time to deterioration of quality of life, which was defined as decrease from baseline of 10 or more point on the EORTC QLQ-C30 maintained for two consecutive assessments or a decrease of 10 points or more in one assessment followed by death from any cause within 3 weeks. The

median time to deterioration of patient-reported quality of life in the intervention group was 11.2 months (95% CI, 6.0 to not estimable), compared to 3.6 months (95% CI, 3.0 to 7.0) (HR 0.73, 95% CI 0.46 to 0.85) (favours atezolizumab + bevacizumab). This difference is considered clinically relevant.

Level of evidence of the literature

The level of evidence started as high, because the study was an RCT. The level of evidence was downgraded by 2 levels, because the optimal information size criteria is not met (imprecision, -2). Therefore, the level of evidence for the outcome 'quality of life' is considered *low*.

Lenvatinib versus Sorafenib

Kudo (2018) reported the quality of life, which was assessed with the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30 (EORTC QLQ-C30)^{23,24} and the hepatocellular carcinoma-specific EORTC QLQ-HCC18²⁵ health questionnaires. For between-group comparison, the summary score was not significantly different between the treatment arms (HR 0.87, 95% CI 0.75 to 1.01) (QLQ-C30 questionnaire). HCC18 questionnaire domains ranges between 0.79 (body image, favours lenvatinib) and 1.14 (pain, favours sorafenib). This difference is not considered clinically relevant.

Level of evidence of the literature

The level of evidence started as high, because the study was an RCT. The level of evidence was downgraded by 2 levels, because the optimal information size criteria is not met (imprecision, -2). Therefore, the level of evidence for the outcome 'quality of life' is considered *low*.

Second-line treatment

Overall survival (OS) (crucial)

Regorafenib versus placebo

Bruix (2017) reported the median OS, which was measured from the date of randomization until the date of death from any cause. The median OS was 10.6 months in the intervention group, compared with 7.6 in de control group. This resulted in a HR of 0.63 (95% CI 0.50 to 0.79). This difference is considered clinically relevant.

Level of evidence of the literature

The level of evidence started as high, because the study was an RCT. The level of evidence was downgraded by 2 levels, because the optimal information size criteria is not met (imprecision, -2). Therefore, the level of evidence for the outcome 'overall survival' is considered *low*.

Progression-free survival (PFS) (crucial)

Regorafenib versus placebo

Bruix (2017) reported the median PFS. The median PFS was 3.4 months in the intervention group, compared with 1.5 in de control group. This resulted in a HR of 0.43 (95% CI 0.35 to 0.52). This difference is considered clinically relevant.

Level of evidence of the literature

The level of evidence started as high, because the study was an RCT. The level of evidence was downgraded by 2 levels, because the optimal information size criteria is not met (imprecision, -2). Therefore, the level of evidence for the outcome 'progression-free survival' is considered *low*.

Tumour response rate (important)

Regorafenib versus placebo

Bruix (2017) reported the objective response rate. In the intervention group, 2/379 (0.5%) patients achieved a complete response and 38/379 (10.0%) a partial response. In the control group 0/194 (0%) patients achieved a complete response and 8/194 (4.1%) a partial response. The overall response rate was 40/379 (10.6%) in the intervention group, compared to 8/194 (4.1%) in the control group. The RD was 6.4% (95% CI 2.3 to 10.6). This difference is not considered clinically relevant.

Level of evidence of the literature

The level of evidence started as high, because the study was an RCT. The level of evidence was downgraded by 2 levels, because the optimal information size criteria is not met (imprecision, -2). Therefore, the level of evidence for the outcome 'tumour response rate' is considered *low*.

Serious adverse events (important)

Regorafenib versus placebo

Bruix (2017) reported the incidence of serious adverse events.

In the intervention group was 166/397 (41.8%) patients experienced a serious adverse event, compared with 90/194 (46.3%) in the control group. Diarrhea, weight loss, hand-foot skin reaction, and hypophosphatemia were more frequent in the sorafenib group (intervention). Hypertension, hand-foot skin reaction, fatigue, and diarrhea were more frequent in the regorafenib group (intervention). The RD was -2.6% (95% CI -11.2 to 6.0). This difference is not considered clinically relevant.

Level of evidence of the literature

The level of evidence started as high, because the study was an RCT. The level of evidence was downgraded by 2 levels, because the optimal information size criteria is not met (imprecision, -2). Therefore, the level of evidence for the outcome 'serious adverse events' is considered *low*.

Quality of life

Regorafenib versus placebo

Quality of life was assessed with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT-G), FACT-Hepatobiliary (FACT-Hep), EQ-5D and EQ-VAS. No clinically meaningful differences were noted between the regorafenib and placebo groups in HRQoL.

Level of evidence of the literature

The level of evidence started as high, because the study was an RCT. The level of evidence was downgraded by 2 levels, because the optimal information size criteria is not met (imprecision, -2). Therefore, the level of evidence for the outcome 'quality of life' is considered *low*.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:
Which treatment is to be advised for patients with (unresectable) HCC?

PICO

P: Non-locally-treatable *patients with a diagnosis of hepatocellular carcinoma*;

I: Systemic therapy;

C: Other systemic therapy or placebo;

O: Overall survival, progression-free survival, response rate, adverse events, quality of life.

Relevant outcome measures

The guideline development group considered overall survival and progression-free survival as a crucial outcome measure for decision making; and response rate, complications/adverse events and quality of life as important outcome measures for decision making.

The guideline development group defined the outcome measures as follows:

Overall survival (OS)	Time from randomisation to death from any cause, with a minimum follow-up of 1 years
Progression-free survival (PFS)	Time from randomisation or initiation of treatment to the occurrence of disease progression or death, with a minimum follow-up of 1 year
Tumour response rate (TRR)	Tumour response rate, with a minimum follow-up of 1 year
Adverse events (AE)	Grade ≥ 3
Quality of life (QoL)	Overall QoL, measured with a validated and reliable instrument

Clinically relevant difference

The guideline development group defined a minimal clinically relevant difference at a minimum of so:

- Overall survival: >12 weeks or HR <0.7.
- Progression-free survival: >12 weeks or HR <0.7.

And, in case of absence of a clinically relevant difference in overall survival or progression-free survival:

- Response rate: >20% difference.
- Quality of life: A minimal clinically important difference of 10 points on the quality of life instrument EORTC QLQ-C30 or a difference of a similar magnitude on other quality of life instruments.
- Adverse events: <25% difference.

Data-synthesis

Results from RCTs studies were described and synthesized (preferably by meta-analysis) separately.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until April 15th, 2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods.

The systematic literature search resulted in 1115 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- included patients HCC, ineligible for surgical intervention;
- compared systemic therapy;
- reported at least one of the outcomes of interest;
- the study design is a systematic review (SR) (preferably of randomized controlled trials; RCTs), or RCT;
- written in English language.

Based on title and abstract screening, 14 studies were initially selected. After reading the full text and thorough assessment of the studies, 11 studies were excluded (see table with reasons for exclusion under the tab Methods), and 3 systematic reviews were included.

Results

A total of three studies were included in the analysis of the literature. The important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Not all systemic therapies are included in the literature summary. The Committee BOM (cieBOM) makes recommendations about the procedure on the basis of the evidence relating to its efficacy and safety. Therefore, we will answer the question which of the available therapies in the Netherlands is the most effective and safe in patients with (unresectable) HCC in the first-line, second-line and third-line. An overview of all the included RCTs in the systematic reviews and the selected RCTs can be found in table 6.1 and table 6.2.

The first line available treatments in the Netherlands are:

- Sorafenib.
- Atezolizumab + Bevacizumab.
- Lenvatinib.

The second- and further line available treatments in the Netherlands are:

- Sorafenib (add-on).
- Regorafenib.

Currently, no drugs of proven efficacy in the third-line settings are available in the Netherlands.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2024

Laatst geautoriseerd : 01-01-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, Cicin I, Merle P, Chen Y, Park JW, Blanc JF, Bolondi L, Klumpen HJ, Chan SL, Zagonel V, Pressiani T, Ryu MH, Venook AP, Hessel C, Borgman-Hagey AE, Schwab G, Kelley RK. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018 Jul 5;379(1):54-63. doi: 10.1056/NEJMoa1717002. PMID: 29972759; PMCID: PMC7523244.
- Abou-Alfa GK, Puig O, Daniele B, Kudo M, Merle P, Park JW, Ross P, Peron JM, Ebert O, Chan S, Poon TP, Colombo M, Okusaka T, Ryoo BY, Minguez B, Tanaka T, Ohtomo T, Ukrainskyj S, Boisserie F, Rutman O, Chen YC, Xu C, Shochat E, Jukofsky L, Reis B, Chen G, Di Laurenzio L, Lee R, Yen CJ. Randomized phase II placebo controlled study of codrituzumab in previously treated patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2016 Aug;65(2):289-95. doi: 10.1016/j.jhep.2016.04.004. Epub 2016 Apr 13. PMID: 27085251.
- Abou-Alfa GK, Shi Q, Knox JJ, Kaubisch A, Niedzwiecki D, Posey J, Tan BR Jr, Kavan P, Goel R, Lammers PE, Bekaii-Saab TS, Tam VC, Rajdev L, Kelley RK, El Dika I, Zemla T, Potaracke RI, Balletti J, El-Khoueiry AB, Harding JJ, Suga JM, Schwartz LH, Goldberg RM, Bertagnolli MM, Meyerhardt J, O'Reilly EM, Venook AP. Assessment of Treatment With Sorafenib Plus Doxorubicin versus Sorafenib Alone in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma: Phase 3 CALGB 80802 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019 Nov 1;5(11):1582-1588. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.2792. Erratum in: *JAMA Oncol*. 2019 Oct 10;: PMID: 31486832; PMCID: PMC6735405.
- Assenat E, Pageaux GP, Thézenas S, Peron JM, Bécouarn Y, Seitz JF, Merle P, Blanc JF, Bouché O, Ramdani M, Poujol S, de Forges H, Ychou M, Boige V. Sorafenib alone versus sorafenib plus GEMOX as 1st-line treatment for advanced HCC: the phase II randomised PRODIGE 10 trial. *Br J Cancer*. 2019 Apr;120(9):896-902. doi: 10.1038/s41416-019-0443-4. Epub 2019 Apr 4. PMID: 30944458; PMCID: PMC6734663.
- Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, Pracht M, Yokosuka O, Rosmorduc O, Breder V, Gerolami R, Masi G, Ross PJ, Song T, Bronowicki JP, Ollivier-Hourmand I, Kudo M, Cheng AL, Llovet JM, Finn RS, LeBerre MA, Baumhauer A, Meinhardt G, Han G; RESORCE Investigators. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Jan 7;389(10064):56-66. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32453-9. Epub 2016 Dec 6. Erratum in: *Lancet*. 2017 Jan 7;389(10064):36. PMID: 27932229.
- Cainap C, Qin S, Huang WT, Chung IJ, Pan H, Cheng Y, Kudo M, Kang YK, Chen PJ, Toh HC, Gorbunova V, Eskens FA, Qian J, McKee MD, Ricker JL, Carlson DM, El-Nowiem S. Linifanib versus Sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2015 Jan 10;33(2):172-9. doi: 10.1200/JCO.2013.54.3298. Epub 2014 Dec 8. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2017 Aug 1;35(22):2590. PMID: 25488963; PMCID: PMC4279237.
- Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, Luo R, Feng J, Ye S, Yang TS, Xu J, Sun Y, Liang H, Liu J, Wang J, Tak WY, Pan H, Burock K, Zou J, Voliotis D, Guan Z. 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 Jan;10(1):25-34. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70285-7. Epub 2008 Dec 16. PMID: 19095497.
- Cheng AL, Kang YK, He AR, Lim HY, Ryoo BY, Hung CH, Sheen IS, Izumi N, Austin T, Wang Q, Greenberg J, Shiratori S, Beckman RA, Kudo M; Investigators Study Group. Safety and efficacy of tigatuzumab plus sorafenib as first-line therapy in subjects with advanced hepatocellular carcinoma: A phase 2 randomized study. *J Hepatol*. 2015 Oct;63(4):896-904. doi: 10.1016/j.jhep.2015.06.001. Epub 2015 Jun 10. PMID: 26071796.
- Cheng AL, Kang YK, Lin DY, Park JW, Kudo M, Qin S, Chung HC, Song X, Xu J, Poggi G, Omata M, Pitman Lowenthal S, Lanzaone S, Yang L, Lechuga MJ, Raymond E. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2013 Nov 10;31(32):4067-75. doi: 10.1200/JCO.2012.45.8372. Epub 2013 Sep 30. PMID: 24081937.
- Cheng AL, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, Lim HY, Kudo M, Breder V, Merle P, Kaseb AO, Li D, Verret W, Ma N, Nicholas A, Wang Y, Li L, Zhu AX, Finn RS. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab versus sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2022 Apr;76(4):862-873. doi: 10.1016/j.jhep.2021.11.030. Epub 2021 Dec 11. PMID: 34902530.
- Feng B, Shukui Q, Shanzhi G, Yuxian B, Zhendong C, Zishu W, Jieer Y, Yinying L, Zhiqiang M, Hongming P, Ping Y, Helong Z, Xi C, Aibing X, Xiufeng L, Qiu M, Liqing W, Cheng F. Donafenib versus sorafenib as first-line therapy in advanced hepatocellular carcinoma: An open-label, randomized, multicenter phase II/III trial. 2020. (abstract)

- Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, Kudo M, Breder V, Merle P, Kaseb AO, Li D, Verret W, Xu DZ, Hernandez S, Liu J, Huang C, Mulla S, Wang Y, Lim HY, Zhu AX, Cheng AL; IMbrave150 Investigators. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2020 May 14;382(20):1894-1905. doi: 10.1056/NEJMoa1915745. PMID: 32402160.
- Finn RS, Ryoo BY, Merle P, Kudo M, Bouattour M, Lim HY, Breder V, Edeline J, Chao Y, Ogasawara S, Yau T, Garrido M, Chan SL, Knox J, Daniele B, Ebbinghaus SW, Chen E, Siegel AB, Zhu AX, Cheng AL; KEYNOTE-240 investigators. Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2020 Jan 20;38(3):193-202. doi: 10.1200/JCO.19.01307. Epub 2019 Dec 2. PMID: 31790344.
- Gish RG, Porta C, Lazar L, Ruff P, Feld R, Croitoru A, Feun L, Jeziorski K, Leighton J, Gallo J, Kennealey GT. Phase III randomized controlled trial comparing the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with nilotexed or doxorubicin. *J Clin Oncol*. 2007 Jul 20;25(21):3069-75. doi: 10.1200/JCO.2006.08.4046. PMID: 17634485.
- Ji YX, Zhang ZF, Lan KT, Nie KK, Geng CX, Liu SC, Zhang L, Zhuang XJ, Zou X, Sun L, Zhang ZC. Sorafenib in liver function impaired advanced hepatocellular carcinoma. *Chin Med Sci J*. 2014 Mar;29(1):7-14. doi: 10.1016/s1001-9294(14)60017-1. PMID: 24698672.
- Johnson PJ, Qin S, Park JW, Poon RT, Raoul JL, Philip PA, Hsu CH, Hu TH, Heo J, Xu J, Lu L, Chao Y, Boucher E, Han KH, Paik SW, Robles-Aviña J, Kudo M, Yan L, Sobhonslidsuk A, Komov D, Decaens T, Tak WY, Jeng LB, Liu D, Ezzeddine R, Walters I, Cheng AL. Brivanib versus sorafenib as first-line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: results from the randomized phase III BRISK-FL study. *J Clin Oncol*. 2013 Oct 1;31(28):3517-24. doi: 10.1200/JCO.2012.48.4410. Epub 2013 Aug 26. PMID: 23980084.
- Kang YK, Yau T, Park JW, Lim HY, Lee TY, Obi S, Chan SL, Qin S, Kim RD, Casey M, Chen C, Bhattacharyya H, Williams JA, Valota O, Chakrabarti D, Kudo M. Randomized phase II study of axitinib versus placebo plus best supportive care in second-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol*. 2015 Dec;26(12):2457-63. doi: 10.1093/annonc/mdv388. Epub 2015 Sep 18. PMID: 26386123.
- Koeberle D, Dufour JF, Demeter G, Li Q, Ribi K, Samaras P, Saletti P, Roth AD, Horber D, Buehlmann M, Wagner AD, Montemurro M, Lakatos G, Feilchenfeldt J, Peck-Radosavljevic M, Rauch D, Tschanz B, Bodoky G; Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). Sorafenib with or without everolimus in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): a randomized multicenter, multinational phase II trial (SAKK 77/08 and SASL 29). *Ann Oncol*. 2016 May;27(5):856-61. doi: 10.1093/annonc/mdw054. Epub 2016 Feb 15. PMID: 26884590.
- Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, Baron A, Park JW, Han G, Jassem J, Blanc JF, Vogel A, Komov D, Evans TRJ, Lopez C, Dutcus C, Guo M, Saito K, Kraljevic S, Tamai T, Ren M, Cheng AL. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2018 Mar 24;391(10126):1163-1173. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1. PMID: 29433850.
- Kudo M, Moriguchi M, Numata K, Hidaka H, Tanaka H, Ikeda M, Kawazoe S, Ohkawa S, Sato Y, Kaneko S, Furuse J, Takeuchi M, Fang X, Date Y, Takeuchi M, Okusaka T. S-1 versus placebo in patients with sorafenib-refractory advanced hepatocellular carcinoma (S-CUBE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017 Jun;2(6):407-417. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30072-9. Epub 2017 Apr 6. PMID: 28497756.
- Kudo M, Morimoto M, Moriguchi M, Izumi N, Takayama T, Yoshiji H, Hino K, Oikawa T, Chiba T, Motomura K, Kato J, Yasuchika K, Ido A, Sato T, Nakashima D, Ueshima K, Ikeda M, Okusaka T, Tamura K, Furuse J. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of tivantinib in Japanese patients with MET-high hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci*. 2020 Oct;111(10):3759-3769. doi: 10.1111/cas.14582. Epub 2020 Aug 26. PMID: 32716114; PMCID: PMC7541009.
- Kudo M, Ryoo BY, Lim HY, Okusaka T, Ikeda M, Hidaka H, Yeon JE, Mizokoshi E, Morimoto M, Lee MA, Yasiu K, Kawaguchi Y, Heo J, Morita S, Kim TY, Furuse J, Katayama K, Aramaki T, Tak WY. Resminostat and sorafenib combination therapy for advanced hepatocellular carcinoma in patients previously untreated with systemic chemotherapy. *Journal of clinical oncology* 2017, 35. (meeting abstract)
- Labeur TA, Ten Cate DWG, Bart Takkenberg R, Azahaf H, van Oijen MGH, van Delden OM, de Man RA, van Vugt JLA, IJzermans JNM, Eskens FALM, Klumpen HJ. Are we SHARP enough? The importance of adequate patient selection in sorafenib treatment for hepatocellular carcinoma. *Acta Oncol*. 2018 Nov;57(11):1467-1474. doi: 10.1080/0284186X.2018.1479070. Epub 2018 Jun 26. PMID: 29943624.
- Lai CL, Wu PC, Chan GC, Lok AS, Lin HJ. Doxorubicin versus no antitumor therapy in inoperable hepatocellular carcinoma. A prospective randomized trial. *Cancer*. 1988 Aug 1;62(3):479-83. doi: 10.1002/1097-0142(19880801)62:3<479::aid-

cncr2820620306>3.0.co;2-l. PMID: 2839280.

Llovet JM, Decaens T, Raoul JL, Boucher E, Kudo M, Chang C, Kang YK, Assenat E, Lim HY, Boige V, Mathurin P, Fartoux L, Lin DY, Bruix J, Poon RT, Sherman M, Blanc JF, Finn RS, Tak WY, Chao Y, Ezzeddine R, Liu D, Walters I, Park JW. Brivanib in patients with advanced hepatocellular carcinoma who were intolerant to sorafenib or for whom sorafenib failed: results from the randomized phase III BRISK-PS study. *J Clin Oncol.* 2013 Oct 1;31(28):3509-16. doi: 10.1200/JCO.2012.47.3009. Epub 2013 Aug 26. PMID: 23980090.

Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008 Jul 24;359(4):378-90. doi: 10.1056/NEJMoa0708857. PMID: 18650514.

Mok TS, Leung TW, Lee SD, Chao Y, Chan AT, Huang A, Lui MC, Yeo W, Chak K, Johnston A, Johnson P. A multi-centre randomized phase II study of nolatrexed versus doxorubicin in treatment of Chinese patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1999;44(4):307-11. doi: 10.1007/s002800050982. PMID: 10447578.

NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Cabozantinib als tweedelijns of derdelijnsbehandeling bij gevorderd of gemetastaseerd hepatocellulair carcinoom. *Med Oncol* Juni 2019:55-58.

Oranratnachai S, Rattanasiri S, Pooprasert A, Tansawet A, Reungwetwattana T, Attia J, Thakkinstian A. Efficacy of First Line Systemic Chemotherapy and Multikinase Inhibitors in Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2021 Mar 31;11:654020. doi: 10.3389/fonc.2021.654020. PMID: 33869060; PMCID: PMC8044881.

Palmer DH, Ma YT, Peck-Radosavljevic M, Ross P, Graham J, Fartoux L, Deptala A, Studeny M, Schnell D, Hocke J, Loembé AB, Meyer T. A multicentre, open-label, phase-I/randomised phase-II study to evaluate safety, pharmacokinetics, and efficacy of nintedanib versus sorafenib in European patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer.* 2018 May;118(9):1162-1168. doi: 10.1038/s41416-018-0051-8. Epub 2018 Mar 22. PMID: 29563636; PMCID: PMC5943284.

Park R, Lopes da Silva L, Nissaisorakarn V, Riano I, Williamson S, Sun W, Saeed A. Comparison of Efficacy of Systemic Therapies in Advanced Hepatocellular Carcinoma: Updated Systematic Review and Frequentist Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Hepatocell Carcinoma.* 2021 Mar 22;8:145-154. doi: 10.2147/JHC.S268305. PMID: 33791250; PMCID: PMC7997949.

Qin S, Bai Y, Lim HY, Thongprasert S, Chao Y, Fan J, Yang TS, Bhudhisawasdi V, Kang WK, Zhou Y, Lee JH, Sun Y. Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia. *J Clin Oncol.* 2013 Oct 1;31(28):3501-8. doi: 10.1200/JCO.2012.44.5643. Epub 2013 Aug 26. PMID: 23980077.

Qin S, Li Q, Gu S, Chen X, Lin L, Wang Z, Xu A, Chen X, Zhou C, Ren Z, Yang L, Xu L, Bai Y, Chen L, Li J, Pan H, Cao B, Fang W, Wu W, Wang G, Cheng Y, Yu Z, Zhu X, Jiang D, Lu Y, Wang H, Xu J, Bai L, Liu Y, Lin H, Wu C, Zhang Y, Yan P, Jin C, Zou J. Apatinib as second-line or later therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma (AHELP): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021 Jul;6(7):559-568. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00109-6. Epub 2021 May 8. PMID: 33971141.

Rimassa L, Assenat E, Peck-Radosavljevic M, Pracht M, Zagonel V, Mathurin P, Rota Caremoli E, Porta C, Daniele B, Bolondi L, Mazzaferro V, Harris W, Damjanov N, Pastorelli D, Reig M, Knox J, Negri F, Trojan J, López López C, Personeni N, Decaens T, Dupuy M, Sieghart W, Abbadessa G, Schwartz B, Lamar M, Goldberg T, Shuster D, Santoro A, Bruix J. Tivantinib for second-line treatment of MET-high, advanced hepatocellular carcinoma (METIV-HCC): a final analysis of a phase 3, randomised, placebo-controlled study. *Lancet Oncol.* 2018 May;19(5):682-693. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30146-3. Epub 2018 Apr 3. PMID: 29625879.

Rimassa L, Assenat E, Peck-Radosavljevic M, Pracht M, Zagonel V, Mathurin P, Rota Caremoli E, Porta C, Daniele B, Bolondi L, Mazzaferro V, Harris W, Damjanov N, Pastorelli D, Reig M, Knox J, Negri F, Trojan J, López López C, Personeni N, Decaens T, Dupuy M, Sieghart W, Abbadessa G, Schwartz B, Lamar M, Goldberg T, Shuster D, Santoro A, Bruix J. Tivantinib for second-line treatment of MET-high, advanced hepatocellular carcinoma (METIV-HCC): a final analysis of a phase 3, randomised, placebo-controlled study. *Lancet Oncol.* 2018 May;19(5):682-693. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30146-3. Epub 2018 Apr 3. PMID: 29625879.

Santoro A, Rimassa L, Borbath I, Daniele B, Salvagni S, Van Laethem JL, Van Vlierberghe H, Trojan J, Kolligs FT, Weiss A, Miles S, Gasbarrini A, Lencioni M, Cicalese L, Sherman M, Gridelli C, Buggisch P, Gerken G, Schmid RM, Boni C, Personeni N, Hassoun Z, Abbadessa G, Schwartz B, Von Roemeling R, Lamar ME, Chen Y, Porta C. Tivantinib for second-line treatment of

- advanced hepatocellular carcinoma: a randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2013 Jan;14(1):55-63. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70490-4. Epub 2012 Nov 20. PMID: 23182627.
- Solimando AG, Susca N, Argentiero A, Brunetti O, Leone P, De Re V, Fasano R, Krebs M, Petracci E, Azzali I, Nanni O, Silvestris N, Vacca A, Racanelli V. Second-line treatments for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis. *Clin Exp Med.* 2022 Feb;22(1):65-74. doi: 10.1007/s10238-021-00727-7. Epub 2021 Jun 19. PMID: 34146196; PMCID: PMC8863772.
- Thomas MB, Garrett-Mayer E, Anis M, Anderton K, Bentz T, Edwards A, Brisendine A, Weiss G, Siegel AB, Bendell J, Baron A, Duddalwar V, El-Khoueiry A. A Randomized Phase II Open-Label Multi-Institution Study of the Combination of Bevacizumab and Erlotinib Compared to Sorafenib in the First-Line Treatment of Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Oncology.* 2018;94(6):329-339. doi: 10.1159/000485384. Epub 2018 May 2. PMID: 29719302; PMCID: PMC7725004.
- Yau T, Park JW, Finn RS, Cheng AL, Mathurin P, Edeline J, Kudo M, Han KH, Harding JJ, Merle P, Oorsmorduc O, Wyrwicz L, Schott E, Choo SP, Kelley RK, Begic Dm Chen G, Neely J, Anderson J, Sangro B. CheckMate 459: a randomized, multi-center phase III study of nivolumab (NIVO) versus sorafenib (SOR) as first-line (1L) treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC). *Annals of oncology* 2019, 30, v874?v875. (abstract)
- Yen CJ, Kim TY, Feng YH, Chao Y, Lin DY, Ryoo BY, Huang DC, Schnell D, Hocke J, Loembé AB, Cheng AL. A Phase I/Randomized Phase II Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Nintedanib versus Sorafenib in Asian Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer.* 2018 May;7(2):165-178. doi: 10.1159/000486460. Epub 2018 Mar 15. PMID: 29888206; PMCID: PMC5985414.
- Yeo W, Mok TS, Zee B, Leung TW, Lai PB, Lau WY, Koh J, Mo FK, Yu SC, Chan AT, Hui P, Ma B, Lam KC, Ho WM, Wong HT, Tang A, Johnson PJ. A randomized phase III study of doxorubicin versus cisplatin/interferon alpha-2b/doxorubicin/fluorouracil (PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Oct 19;97(20):1532-8. doi: 10.1093/jnci/dji315. PMID: 16234567.
- Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, Assenat E, Brandi G, Pracht M, Lim HY, Rau KM, Motomura K, Ohno I, Merle P, Daniele B, Shin DB, Gerken G, Borg C, Hiriart JB, Okusaka T, Morimoto M, Hsu Y, Abada PB, Kudo M; REACH-2 study investigators. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019 Feb;20(2):282-296. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30937-9. Epub 2019 Jan 18. PMID: 30665869.
- Zhu AX, Kudo M, Assenat E, Cattani S, Kang YK, Lim HY, Poon RT, Blanc JF, Vogel A, Chen CL, Dorval E, Peck-Radosavljevic M, Santoro A, Daniele B, Furuse J, Jappe A, Perraud K, Anak O, Sellami DB, Chen LT. Effect of everolimus on survival in advanced hepatocellular carcinoma after failure of sorafenib: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA.* 2014 Jul 2;312(1):57-67. doi: 10.1001/jama.2014.7189. PMID: 25058218.
- Zhu AX, Park JO, Ryoo BY, Yen CJ, Poon R, Pastorelli D, Blanc JF, Chung HC, Baron AD, Pfiffer TE, Okusaka T, Kubackova K, Trojan J, Sastre J, Chau I, Chang SC, Abada PB, Yang L, Schwartz JD, Kudo M; REACH Trial Investigators. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015 Jul;16(7):859-70. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00050-9. Epub 2015 Jun 18. PMID: 26095784.
- Zhu AX, Rosmorduc O, Evans TR, Ross PJ, Santoro A, Carrilho FJ, Bruix J, Qin S, Thuluvath PJ, Llovet JM, Leberre MA, Jensen M, Meinhardt G, Kang YK. SEARCH: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol.* 2015 Feb 20;33(6):559-66. doi: 10.1200/JCO.2013.53.7746. Epub 2014 Dec 29. PMID: 25547503.

Nazorg

De module 'Nazorg' bestaat uit de volgende submodules:

- Gevolgen en aanpak eerste jaar
- Detectie nieuwe kankermanifestaties

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd :

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Gevolgen en aanpak eerste jaar

Uitgangsvraag

Wat is de optimale aanpak voor het signaleren van lichamelijke of psychosociale klachten bij patiënten met een hepatocellulair carcinoom?

Aanbeveling

Informeer patiënten en familie/naasten over het eventueel ontstaan van klachten na behandeling van HCC. Signaleer deze vroege gevolgen van kanker met behulp van een (gevalideerd) screeningsinstrument. Deze screening dient te worden ingezet vanaf de diagnose tot aan de behandeling en follow-up.

Overwegingen

Ziekte en behandeling hebben grote gevolgen

De Gezondheidsraad concludeert dat veel patiënten, na een in opzet curatieve behandeling voor kanker, met klachten kampen (Gezondheidsraad, 2007). Deze klachten kunnen beperkt dan wel uitgebreid zijn, zowel van lichamelijke als psychische aard zijn, en vroeg dan wel later optreden. Dit wordt 'distress' genoemd. Met distress wordt bedoeld: een onplezierige emotionele ervaring van psychologische (cognitief, gedragsmatig, emotioneel), sociale en/of spirituele aard die kan interfereren met het vermogen om effectief om te gaan met kanker, de daarbij horende fysieke symptomen en de behandeling (Richtlijn detecteren behoefte psychosociale zorg, 2017). Het gaat hierbij veelal om lichamelijke gevolgen die duidelijk verbonden zijn aan de specifieke aard van de kanker, gevolgen van de behandeling, psychosociale problemen en algemene klachten. Algemene problemen kunnen zijn op het gebied van relaties met partner en gezin, sociale contacten, problemen met maatschappelijke participatie, arbeidsparticipatie en financiële problemen.

Vroege gevolgen

Vroege gevolgen zijn die gevolgen die de patiënt direct na diagnose en tijdens behandeling of in de eerste periode (tot één jaar) na de behandeling ervaart. De Gezondheidsraad stelt dat tijdige behandeling door vroege signalering, de ziektelast van vroege gevolgen kan verminderen. De zorg met betrekking tot vroege gevolgen valt primair onder de verantwoordelijkheid van de behandelend specialist. Uiteraard kunnen hierbij andere hulpverleners ingeschakeld worden.

Patiënten met een HCC hebben in een vroeg stadium van de ziekte over het algemeen geen klachten. Voorbeelden van klachten bij een verder gevorderd stadium zijn vermoeidheid, buikpijn, slechte eetlust, misselijkheid/braken, gewichtsverlies (Sun, 2008).

Patiënten met een cirrose hebben een verhoogd risico op een HCC. De vroege gevolgen voor deze groep patiënten zijn vaak gerelateerd aan leverfalen. Symptomen van leverfalen zijn icterus, ascites, jeuk, vermoeidheid en *encefalopathie*.

Psychische klachten die voorkomen zijn problemen met concentratie en geheugen, angst, depressie, woede, verdriet, verminderd zelfbeeld, vermoeidheid, eenzaamheid, twijfels over de prognose en psychische problemen met betrekking tot controles (zie richtlijn 'Herstel na Kanker').

Signalering

Nazorg begint met het systematisch signaleren van klachten. Een basis set van klachtensignalering dient bij elke patiënt standaard toegepast te worden. In de richtlijn 'Detecteren van behoefte aan psychosociale zorg' (2017) worden de signaleringsinstrumenten de Lastmeter en de EORTC QLQ-C30 als meest geschikte instrumenten aanbevolen in Nederland om distress te signaleren bij volwassen mensen met kanker. Hierbij lijkt de Lastmeter aan de meeste eisen, voorwaarden en kenmerken te voldoen. De literatuursearch toont dat de geschiktheid van de Lastmeter voor screening en signalering het grootst is (Richtlijn detecteren behoefte psychosociale zorg, 2017). De geschiktheid van de EORTC QLQ- C30 voor monitoring is beter aangetoond. Voor het HCC is er specifiek de EORTC QLQ HCC 18. De behandelaar is verantwoordelijk voor het screenen naar distress in de verschillende fasen. Een opzet zoals beschreven in module 7.3 kan hierbij gehanteerd worden.

Zelfmanagement

Veel nazorg betekent zelfzorg door de patiënt. Zorgprofessionals, zeker verpleegkundigen/verpleegkundig specialisten, hebben de belangrijke taak de patiënt te ondersteunen in deze zelfzorg, het zogenaamde zelfmanagement. Informatie over diagnose en behandeling blijkt meestal goed voorhanden, maar informatie betreffende psychosociale gevolgen, gevolgen op langere termijn, leefstijl en financiële consequenties is vaak niet toereikend.

Bij de patiëntenvereniging kan men terecht voor informatie, vragen en belangenbehartiging. Patiënten met een HCC kunnen terecht bij de Nederlandse Leverpatiënten Vereniging. Leefstijladviezen en -interventies kunnen de kwaliteit van leven van patiënten bevorderen en kunnen mogelijk het risico op late gevolgen van kanker en op andere ziekten verlagen (Demark-Wahnefried, 2006).

Behandeling

Naast de standaardbegeleiding, zoals voorlichting, steun en advies bij zelfzorg, zijn verschillende behandelingen voor specifieke lichamelijke-, psychische- en sociale gevolgen van kanker effectief gebleken.

Voor de behandeling van pijn wordt verwezen naar de richtlijn 'Pijn bij patiënten met kanker'. In de richtlijn 'Algemene voedings- en dieetbehandeling' is aandacht voor slechte eetlust, misselijkheid/braken, en gewichtsverlies (NVD, 2017).

De symptomen van leverfalen dienen door een ervaren hepatoloog behandeld te worden.

De adviezen uit richtlijn 'Chronische Jeuk' (2022) kunnen ondersteunend zijn in de behandeling van jeuk.

Naast behandeling van specifieke klachten zijn psychologische behandeling en oncologische revalidatie in te zetten bij klachten en ter verbetering van de kwaliteit van leven. In de richtlijn 'Oncologische revalidatie' zijn beslisbomen opgenomen voor de verwijzing en revalidatie bij specifieke klachten.

Aanbeveling-1: Systematische aanpak van vroege gevolgen

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

De vroege gevolgen van kanker (zowel fysiek als psychosociaal) vergen een systematische aanpak.

Onderbouwing

Achtergrond

Deze module geeft inzicht het belang van vroegtijdige signalering van klachten die patiënten kunnen ontwikkelen na diagnose en eventuele behandeling van een hepatocellulair carcinoom. Screening en detectie van deze klachten met een gevalideerd instrument zijn hierbij essentieel.

Zoeken en selecteren

Er is voor deze vraag geen systematische literatuuranalyse uitgevoerd. De aanbevelingen zijn gebaseerd op expert opinion van de expertisegroep, waar mogelijk onderbouwd met literatuur die door de expertisegroep leden is aangedragen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2024

Laatst geautoriseerd : 01-01-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Demark-Wahnefried W, Pinto BM, Gritz ER. Promoting health and physical functioning among cancer survivors: potential for prevention and questions that remain. J Clin Oncol. 2006; 24(32): 5125-31.
- Gezondheidsraad Nacontrole in de oncologie. Doelen onderscheiden, inhoud onderbouwen. 2007; maart 27.
- NVA. Richtlijn pijn bij patiënten met kanker. 2019.
https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/behandeling_van_pijn_bij_patiënten_met_kanker/beleid_en_behandeling_bij_pijn_bij_kanker
- NVD. Richtlijn: Algemene Voedings- en dieetbehandeling. 2017.
https://nvdietist.nl/app/uploads/2021/03/Algemene_Voedings-_en_dieetbehandeling_.pdf
- NVPO. Richtlijn detecteren behoefte psychosociale zorg. 2017.
https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/detecteren_behoefte_psychosociale_zorg/algemeen.html
- NVDV. Richtlijn Chronische jeuk. 2022. https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/chronische_jeuk/startpagina_chronische_jeuk.html
- Sun VC, Sarna L. Symptom management in hepatocellular carcinoma. Clin J Oncol Nurs. 2008; Oct 12(5):759-66. doi: 10.1188/08.CJON.759-66.

Detectie nieuwe kankermanifestaties

Uitgangsvraag

Wat is de optimale organisatie van vroege detectie van nieuwe manifestaties van kanker bij patiënten met hepatocellulair carcinoom?

Aanbeveling

Gebruik voor patiënten na behandeling voor HCC het volgende follow-up schema:

Maanden	Serum AFp bepalen	CT/ MRI lever verrichten
6	X	X inclusief thorax
12	X	X inclusief thorax
18	X	X
24	X	X inclusief thorax
Jaar 2-5 á 6 maanden	X	X inclusief thorax

Overweeg bij follow-up na behandeling van HCC imaging van de lever altererend te combineren met een CT Thorax.

Overwegingen

Vroege detectie niet altijd zinvol

Voor HCC kan vroege detectie, ook na vele jaren, winst in duur of kwaliteit van leven kan opleveren (Jefferey, 2007; Lu, 2009). Afhankelijk van de presentatie van het recidief, de conditie en leeftijd van patiënt zal in een multidisciplinair overleg verder beleid worden bepaald. Het is aan het multidisciplinair overleg te bepalen of een aanvullende behandeling kan worden uitgevoerd zonder de kwaliteit van leven kan verminderen en de ziektelast kan verhogen.

Studie van Uka (2007) laat zien dat van de 995 patiënten met diagnose HCC, 151 patiënten metastasen ontwikkelden. 68 patiënten (45%) ontwikkelde metastasen bij presentatie ten tijd van de HCC en 83 patiënten (55%) ontwikkelde metastasen gedurende de follow-up waarbij het grootste gedeelte longmetastasen betrof (47%) (Uka, 2007).

Detectie alleen bij betere overleving

De Gezondheidsraad geeft in haar rapport aan dat vroege detectie van nieuwe manifestaties van kanker alleen dient plaats te vinden bij winst in duur of kwaliteit van leven (Gezondheidsraad, 2007). De winst is in een vroeg stadium effectiever dan in een later stadium als er klachten ontstaan. De vroege detectie moet alleen worden uitgevoerd in een programmatische aanpak. Deskundige evaluatie van de literatuur en de vertaalslag naar een verstandig oordeel is nodig.

Voor patiënten die een behandeling voor HCC ondergaan hebben is vroege detectie van een lokaal recidief of de novo tumor zinvol, aangezien kleine tumoren lokaal behandeld kunnen worden. Als het primaire HCC gepaard ging met een verhoogd alfa-FoetoProteïne (AFP) kan AFP in de follow-up gebruikt worden ter

detectie van recidief ziekte.

Een voorbeeld van een voor follow-up is weergegeven in tabel 1. Voor vroeg detectie van het HCC wordt geadviseerd, zoals weergegeven in tabel 11.2.1 iedere drie maanden het alfa-FoetoProteïne (AFP) te bepalen. Daarnaast wordt geadviseerd iedere zes maanden een CT lever-scan of MRI lever te verrichten.

Na vijf jaar kan de detectie voor patiënten met een cirrose hervat worden zoals aanbevolen in de module Surveillance. Voor patiënten zonder cirrose kan de follow-up beëindigd worden.

Tabel 11.2.1 Detectie van nieuwe manifestaties van HCC

Maanden	Serum AFp bepalen	CT/ MRI lever verrichten
6	X	X inclusief thorax
12	X	X inclusief thorax
18	X	X
24	X	X inclusief thorax
Jaar 2-5 á 6 maanden	X	X inclusief thorax

Waarden en voorkeuren van patiënten

De resultaten van studies naar patiënten preferenties voor nazorg en nacontrole zijn niet eenduidig. Uit sommige onderzoeken blijkt dat patiënten meer follow-up willen (omdat deze consulten voor de geruststelling zorgen dat 'alles goed is'). Uit andere onderzoeken blijkt dat zij minder follow-up willen. Er kan wel geconcludeerd worden dat patiënten duidelijke en eenduidige informatievoorziening over de behandeling en nazorg belangrijk vinden (Hamajima, 1996; Katsumura, 2008).

Voorlichting noodzakelijk

Het rapport van de Gezondheidsraad geeft aan dat er structurele aandacht moet zijn voor genuanceerde voorlichting over de mogelijkheden en beperkingen van vroege detectie van nieuwe manifestaties van kanker. Transparantie over de beperkingen bij de behandeling van een recidief is van belang alvorens onderzoek naar het opsporen van onbehandelbare ziekte te starten. Het voorkomt valse hoop en gaat onnodige medicalisering tegen.

Aanbeveling-1

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Bij patiënten met (verdenking op) HCC dient vroege detectie van nieuwe manifestaties van kanker plaats te vinden aangezien er voldoende wetenschappelijk bewijs is dat deze detectie tot winst in duur of kwaliteit van leven kan leiden. De winst is in een vroeg stadium effectiever dan in een later stadium als er klachten ontstaan. De comorbiditeit en conditie van patiënt dienen in overweging te worden genomen bij het uitvoeren van surveillance.

Het is te overwegen bij follow-up na behandeling van HCC imaging van de lever altererend te combineren met een CT Thorax.

Onderbouwing

Onderbouwing

Achtergrond

Het vroeg detecteren van de ontwikkeling van een recidief HCC kan zinvol zijn voor patiënten die een behandeling hebben ondergaan voor een HCC. Het kan leiden tot winst in kwaliteit van leven of overlevingsduur. Deze detectie dient plaats te vinden via een follow-up schema.

Zoeken en selecteren

Er is voor deze vraag geen systematische literatuuranalyse uitgevoerd. De aanbevelingen zijn gebaseerd op expert opinion van de expertisegroep, waar mogelijk onderbouwd met literatuur die door de expertisegroep leden is aangedragen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2024

Laatst geautoriseerd : 01-01-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Gezondheidsraad Nacontrole in de oncologie. Doelen onderscheiden, inhoud onderbouwen. 2007; maart 27

Hamajima N, Tajima K, Morishita M, Hyodo C, Sakakibara N, Kawai C, Moritaka S. Patients' expectations of information provided at cancer hospitals in Japan. *Jpn J Clin Oncol.* 1996 Oct;26(5):362-7. doi: 10.1093/oxfordjournals.jjco.a023246. PMID: 8895678.

Jeffery M, Hickey BE, Hider PN. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jan 24;(1):CD002200. doi: 10.1002/14651858.CD002200.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Nov 24;11:CD002200. PMID: 17253476.

Katsumura Y, Yasunaga H, Imamura T, Ohe K, Oyama H. Relationship between risk information on total colonoscopy and patient preferences for colorectal cancer screening options: analysis using the analytic hierarchy process. *BMC Health Serv Res.* 2008 May 21;8:106. doi: 10.1186/1472-6963-8-106. PMID: 18492286; PMCID: PMC2412845.

Lu WL, Jansen L, Post WJ, Bonnema J, Van de Velde JC, De Bock GH. Impact on survival of early detection of isolated breast recurrences after the primary treatment for breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2009 Apr;114(3):403-12. doi: 10.1007/s10549-008-0023-4. Epub 2008 Apr 18. PMID: 18421576.

Uka K, Aikata H, Takaki S, Shirakawa H, Jeong SC, Yamashina K, Hiramatsu A, Kodama H, Takahashi S, Chayama K. Clinical features and prognosis of patients with extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2007 Jan 21;13(3):414-20. doi: 10.3748/wjg.v13.i3.414. PMID: 17230611; PMCID: PMC4065897.

Organisatie van zorg

De module 'Organisatie van zorg' bestaat uit de volgende submodules:

- Organisatie diagnostiek bij focale leverafwijking verdacht voor maligniteit (HCC)
- Organisatie behandelfase
- Organisatie nazorg

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd :

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Organisatie diagnostiek bij focale leverafwijking verdacht voor maligniteit (HCC)

Uitgangsvraag

Wat is de optimale organisatie van diagnostiek bij een patiënt met een verdenking van een focale afwijking of hepatocellulair carcinoom?

Aanbeveling

Stem diagnostiek en behandeling voor een patiënt met voor een maligniteit verdachte levertumor (HCC) af in een multidisciplinair overleg (MDO). Bij dit MDO dient deskundigheid voor diagnostiek en behandeling aanwezig te zijn, zoals in SONCOS normeringsdocument 2023, bij voorkeur aangevuld met:

- Radiotherapeut*
- Verpleegkundig specialist
- Nucleair geneeskundige*
- Patholoog*
- Internist-Endocrinoloog*

*op afroep bij casuïstiek ten behoeve van het betreffend specialisme.

Deel de uitslag van deze MDO bespreking zo spoedig mogelijk met belanghebbenden waarbij de patiënt ten eerste wordt geïnformeerd.

Bij voorkeur is dit traject vastgelegd in een zorgpad.

Overwegingen

Er is geen systematische search gedaan en derhalve is er geen literatuur uitgewerkt. De werkgroep is van mening dat de volgende zaken belangrijk zijn in het diagnostisch traject van een patiënt met (verdenking van) een focale leverafwijking (HCC).

Multidisciplinair overleg

Tijdens het MDO worden de diagnostische bevindingen gezamenlijk besproken. Aanwezig zijn minimaal:

- MDL-arts
- Hepatobiliair/ transplantatie chirurg
- Interventie radioloog
- Abdomen radioloog
- Radiotherapeut
- Internist-oncoloog
- Verpleegkundig specialist
- Nucleair geneeskundige
- Patholoog (op afroep bij casuïstiek)
- Internist- Endocrinoloog (op afroep bij casuïstiek)
- Notulist

Het doel van het MDO in deze fase is:

- Het opstellen van het nadere diagnostisch beleid wanneer onzekerheid over de diagnose bestaat dan wel met grote zekerheid gezamenlijk vaststellen dat het geen maligniteit betreft.
- Het opstellen van een zo goed mogelijk behandelplan en harmonisatie van de begeleiding in geval er sprake is van een maligne levertumor.
- Het bespreken van patiënten waarbij metastasen zijn vastgesteld.
- Andere situaties op gebied van leverpathologie, waarbij multidisciplinaire afstemming gewenst is.
- Het fungeren als expert centrum voor andere centra of multidisciplinaire overleggen.

Poliklinisch consult

Het opstellen van het beleid in geval van onzekerheid over de diagnose: bepalen of nadere diagnostiek noodzakelijk is of dat met grote zekerheid gezamenlijk vastgesteld kan worden of het wel of geen maligniteit betreft. De diagnostiek van een voor maligniteit verdachte focale afwijking in de lever dient plaats te vinden met een beperkte wachttijd. Het poliklinische traject is op een dergelijke wijze georganiseerd, dat alle reeds verrichte diagnostische onderzoeken (anamnese, onderzoek, lab, onderzoek, eerste revisie elders verricht beeldmateriaal, aanvullend beeldvormend onderzoek) op één dag worden besproken kunnen worden uitgevoerd. Maximaal 21 dagen na de eerste presentatie moet het behandelplan opgesteld zijn (NZA, 2017).

In alle gevallen geldt, dat het aantal bezoeken aan deze polikliniek tot een minimum beperkt dient te blijven. Vaak kan na de wekelijkse MDO de uitslag verteld worden. Dit geldt vooral voor patiënten bij wie geen afwijkingen worden aangetoond of waar een benigne afwijking aangetoond wordt. Steeds wordt gestreefd naar het minimaliseren van de tijd tussen de diagnostische tests en het geven van de uitslagen. Deze consulten kunnen bestaan uit fysieke, telefonische of e-consulten.

Begeleiding

De diagnose *maligniteit* dient op professionele wijze door de behandelaar aan de patiënt te worden verteld. Het verdient aanbeveling om patiënten een naaste mee te laten nemen, wanneer de uitslagen besproken worden. Het behandelteam betreft een medisch- (hoofdbehandelaar) of verpleegkundig specialist (medebehandelaar).

Deze geeft tijdens dit gesprek voorlichting, steun en begeleiding bij het nemen van een beslissing over de behandeling. Vervolgafspraken worden gemaakt en de patiënt dient te weten hoe en bij welke vragen of problematiek betrokken professionals van de leverwerkgroep te bereiken zijn. Bij voorkeur wordt de coördinerende rol bij de verpleegkundig specialist gelegd.

Zorgpad organisatie

Conform de 'Wet op de Geneeskundige Behandelings Overeenkomst' (WGBO) moet er voldoende tijd uitgetrokken worden om de verschillende pre-behandeling onderzoeken met de patiënt te bespreken alsook waarom men wel of niet voor bepaalde onderzoeken in aanmerking komt. Het moet de patiënt duidelijk zijn, waar deze zich kan vervoegen als er nog vragen zijn. Uit onderzoek blijkt dat een verpleegkundig specialist bij uitstek geschikt is als coördinator van de diagnostiek op de polikliniek. In deze rol kan zij als aanspreekpunt optreden, wat een verbetering kan geven van de continuïteit en kwaliteit van zorg. Het diagnostisch traject kan complex zijn en dient de patiënt te worden uitgelegd. Het verdient aanbeveling de

stappen in het zorgpad expliciet te maken door het zorgpad te beschrijven inclusief gewenste normtijden voor de stappen in het zorgpad.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Vertegenwoordigers van verschillende medische specialismen die expertise hebben op het gebied van diagnostiek en behandeling van levertumoren (zoals weergegeven bij het multidisciplinair overleg) moeten aanwezig zijn om alle mogelijkheden te kunnen bespreken. Door recente ontwikkelingen op gebied van de behandeling van levertumoren door radiotherapie, is de aanwezigheid van een radiotherapeut geïndiceerd. Ook op het gebied van endocrinologische afwijkingen met uitzaaiingen in de lever, zijn er nieuwe ontwikkelingen die de aanwezigheid van een deskundige op dit gebied (internist-endocrinoloog). Deze deskundigheid zal met name aanwezig zijn in centra met een tertiair verwijzingsprofiel. De rol van de patholoog is aan de orde wanneer afbeeldend onderzoek te kort schiet bij het stellen van de diagnose en histologische beoordeling nodig is voor het stellen van een differentiaal diagnose. De fysieke aanwezigheid van de patholoog is in de meeste gevallen niet noodzakelijk, indien de beschrijving van de bevindingen helder is.

Basis voorwaarden zijn voldoende capaciteit voor de diagnostische mogelijkheden en de uitvoering van behandelvoorstellen.

Er moet een overlegruimte beschikbaar zijn met audiovisuele ondersteuning om externe deelnemers via TEAMS toe te laten.

Aanbeveling-1: Organisatie diagnostische fase

Het expertiseteam levertumoren heeft minimaal eenmaal per week een multidisciplinair overleg (MDO). In het SONCOS normeringsrapport wordt per tumortype ingegaan op de invulling van het MDO en welke personen aan het MDO moeten deelnemen (SONCOS, 2023).

Hieruit volgt een behandeladvies wat met de patiënt, huisarts en verwijzend specialist gedeeld wordt. Volgens de principes van samen beslissen & informed consent, wordt het behandelvoorstel omgezet in een behandeldoel (KNMG, 2022). De bevindingen worden naar de huisarts en de verwijzer teruggekoppeld en vastgelegd in het medisch dossier. De bespreking wordt genotuleerd.

Onderbouwing

Achtergrond

Alle patiënten met de verdenking op een HCC dienen te worden besproken in een multidisciplinair overleg. Deze expertise groep komt minimaal één keer per week samen om diagnostiek en behandeldoelen te bespreken. Voorafgaand aan de aanmelding van het MDO dient beschikbare informatie over laboratoriumuitslagen, afbeeldend en histologisch onderzoek in de verwijzing opgenomen te zijn. Na bespreking & notulering van diagnose en behandeladvies in het MDO dient terugkoppeling aan de patiënt, huisarts en verwijzend specialist plaats te vinden. Poliklinische beoordeling en bespreking van het opgestelde behandeladvies dient met patiënt, familie en naasten besproken te worden.

Zoeken en selecteren

Er is voor deze vraag geen systematische literatuuranalyse uitgevoerd. De aanbevelingen zijn gebaseerd op expert opinion van de expertisegroep, waar mogelijk onderbouwd met literatuur die door de expertisegroep leden is aangedragen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2024

Laatst geautoriseerd : 01-01-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

KNMG. Informed Consent. 2022. <https://www.knmg.nl/advies-richtlijnen/dossiers/informed-consent>

Stichting Oncologische Samenwerking (SONCOS). Multidisciplinaire normering oncologische zorg in Nederland. SONCOS normeringsrapport 11-2023.

NZA. Regeling Wachttijden en wachttijdbemiddeling medisch specialistische zorg. 2017.

https://puc.overheid.nl/nza/doc/PUC_2034_22/1/

Organisatie behandelfase

Uitgangsvraag

Wat is de optimale informatievoorziening rondom de behandeling van een patiënt met een hepatocellulair carcinoom?

Aanbeveling

Bespreek de voor- en nadelen van de behandelmogelijkheid of -mogelijkheden met de patiënt en richt daarbij de informatievoorziening op de volgende manier in zodat:

- Adequaate mondeling voorlichting gegeven wordt.
- Voorlichting gegeven wordt die op de fase van behandeling en de patiënt (en eventuele familie en naasten) toegesneden is.
- De (mondelijke) voorlichting met schriftelijke informatie of een website wordt ondersteund.
- Controleer bij de patiënt of de informatie is begrepen.

Overwegingen

De keuze van het aangaan van een behandeling wordt bepaald door de patiënt die volledig geïnformeerd is over de voordelen (overlevingswinst) en de nadelen (morbiditeit, mortaliteit) van de voorgestelde behandeling, bij voorkeur in combinatie met schriftelijke en/of internetinformatie. De leeftijd van de patiënt, het stadium van de leverziekte en de algemene cardiopulmonale conditie en WHO-classificatie worden bij de overwegingen betrokken. De leverfunctie (Child-pugh) zal worden bepaald en bij eventuele beperkingen kan dit een rol spelen op de effecten van de behandeling. In geval van virale hepatitis is er aandacht voor zo mogelijk antivirale behandeling van de patiënt en screening en vaccinatie van de gezinsleden (RIVM, 2023). Voorlichting binnen een multidisciplinaire setting moet eenduidig worden gegeven, zodat iedere professional weet wanneer welke informatie aan de patiënt gegeven wordt en wie hiervoor verantwoordelijk is. Hierbij kan gedacht worden aan folders van de Maag-Lever-Darm stichting of informatieve websites. Het is van belang patiënten te wijzen op gezond beweeg- en voedingsgedrag, maar ook op risicofactoren die gezondheidsproblemen kunnen veroorzaken of verergeren (roken, overgewicht, alcohol gebruik) (Fernández, 2022).

Waarden en voorkeuren van patiënten

Samen beslissen over de behandel mogelijkheden of behandeling speelt een belangrijke rol. Goede voorlichting en informatievoorziening is hierbij essentieel voor de patiënt om een goede keuze te maken. De werkgroep adviseert daarom ook om voorlichting over de voor- en nadelen van een behandeling herhaaldelijk te bespreken en eventueel te ondersteunen met schriftelijke informatie. Ook moet aan de patiënt duidelijk worden gemaakt hoe de contactmomenten zijn ingericht. Dit kan opgenomen worden in een zorgpad.

Aanbeveling-1: Organisatie behandelfase

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Onderbouwing

Achtergrond

Het is van belang om patiënten uitgebreid voor te lichten over alle facetten van lokale of systemische behandeling. Hierbij wordt gedacht aan mondelinge voorlichting, als ook folders en websites.

Zoeken en selecteren

Er is voor deze vraag geen systematische literatuuranalyse uitgevoerd. De aanbevelingen zijn gebaseerd op expert opinion van de expertisegroep, waar mogelijk onderbouwd met literatuur die door de expertisegroep leden is aangedragen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2024

Laatst geautoriseerd : 01-01-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Fernández T, Viñuela M, Vidal C, Barrera F. Lifestyle changes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2022 Feb 17;17(2):e0263931. doi: 10.1371/journal.pone.0263931. PMID: 35176096; PMCID: PMC8853532.

RIVM. Richtlijn Hepatitis B. Laatst herzien 2023. <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/hepatitis-b>.

Organisatie nazorg

Uitgangsvraag

Wat is de optimale organisatie van nazorg bij een patiënt met hepatocellulair carcinoom?

Aanbeveling

Schrijf als medisch of verpleegkundig specialist voor elke patiënt een brief in begrijpelijke taal die ter beschikking komt van de patiënt, de huisarts en andere betrokken partijen bij afronding van behandeling en de follow-up.

Het nazorgplan vastgelegd in een ontslagbrief (overdracht) wordt ingezet, tenminste op de volgende momenten:

- Bij ontslag uit het ziekenhuis.
- Bij de afronding van de initiële kankerbehandeling.
- Bij veranderingen in de medische en/of psychosociale situatie van de patiënt.

In de ontslagbrief dienen tenminste de volgende zaken vermeld te worden:

- Diagnose.
- Behandeling.
- Alarmsymptomen.
- Contactgegevens contactpersoon van behandelcentrum of ziekenhuis.

Overwegingen

In iedere fase van de behandeling en het nazorgtraject moet het voor de patiënt, de huisarts en alle behandelaars duidelijk zijn wie de hoofdbehandelaar is, wie de nazorg coördineert, en wie het aanspreekpunt is. Welke zorgverlener dat is, kan in het multidisciplinair team afgesproken worden.

Er kan bijvoorbeeld voor een volgende opzet gekozen worden:

1. Patiënten die alleen chirurgisch zijn behandeld, worden gevolgd door de chirurg of een verpleegkundig specialist.
2. Patiënten die radiotherapie hebben gehad worden ofwel alleen door de chirurg gevolgd, ofwel alleen door de radiotherapeut-oncoloog (of door een verpleegkundig specialist).
3. Patiënten die systemische antitumorale behandeling krijgen of hebben gekregen worden gecontroleerd door de medisch oncoloog of een verpleegkundig specialist.
4. Patiënten met een HCC, cirrose, ascites of antivirale behandeling worden door de MDL- arts vervolgd.

Nazorg interventies

Met name in het eerste jaar moet aandacht zijn voor psychosociale begeleiding.

Werkhervatting dient bespreekbaar te worden gemaakt en te worden gestimuleerd. Daarnaast dienen artsen en verpleegkundig specialisten op de hoogte te zijn van verwijismogelijkheden voor psycho-oncologische zorg, sociale steungroepen/lotgenotencontact en revalidatieprogramma's.

Duur en afronding van nazorg

De follow-up na behandeling van het HCC is á drie maanden. De werkgroep adviseert daarna een 6-maandelijkse controle. De duur van de nazorg in het ziekenhuis dient in overleg tussen arts en patiënt te worden bepaald (zie module 6.2). Factoren zoals leeftijd, WHO-classificatie en persoonlijke omstandigheden dienen daarbij in overweging genomen te worden. De keuze voor de duur kan niet worden gemaakt zonder invulling te geven aan primaire aspecten van nazorg, zoals voorlichting en zorg voor de patiënt. Bij afronding van de nazorg in het ziekenhuis dient afgesproken te worden wie de contactpersoon blijft, dit moet schriftelijk gecommuniceerd worden aan de huisarts en andere betrokken partijen.

Aanbeveling-1: Organisatie nazorgfase

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Onderbouwing

Achtergrond

Het is voor zowel de patiënt als de behandelaars van belang dat er heldere communicatie is over de follow-up en nazorg. Per brief wordt gecommuniceerd, welke zorgverlener aanspreekpunt is aan patiënt en huisarts en verwijzer.

Zoeken en selecteren

Er is voor deze vraag geen systematische literatuuranalyse uitgevoerd. De aanbevelingen zijn gebaseerd op expert opinion van de expertisegroep, waar mogelijk onderbouwd met literatuur die door de expertisegroep leden is aangedragen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2024

Laatst geautoriseerd : 01-01-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.