

# Hepatocellulair carcinoom

Landelijke richtlijn, Versie: 1.0

Datum Goedkeuring: 10-04-2013

Methodiek: Evidence based

Verantwoording: Landelijke Werkgroep  
Gastro-Intestinale Tumoren

# Inhoudsopgave

<b>Algemeen</b> .....	<b>1</b>
Epidemiologie en etiologie.....	2
<b>Surveillance</b> .....	<b>4</b>
<b>Diagnostiek</b> .....	<b>7</b>
Beeldvormend onderzoek.....	7
Radiologie verslaglegging.....	11
Biopsie bij verdenking HCC.....	12
<b>Pathologie diagnostiek</b> .....	<b>14</b>
<b>Behandeling</b> .....	<b>18</b>
Radiofrequentie ablatie (RFA).....	19
HCC s binnen Milaan criteria.....	20
HCC s binnen/buiten Milaan criteria.....	21
RFA vs. LITT.....	22
RFA vs. MWA.....	22
Transarteriële chemo-embolisatie (TACE).....	23
Systemische antitumorale behandeling.....	25
Innovatieve behandeling.....	27
Stereotactische Radiotherapie.....	27
Yttrium-90 radio-embolisatie (90Y-RE).....	28
<b>Nacontrole en nazorg</b> .....	<b>29</b>
Gevolgen en aanpak eerste jaar.....	29
Detectie nieuwe kankermanifestaties.....	31
Evaluatie medisch handelen.....	33
<b>Organisatie van zorg</b> .....	<b>34</b>
Diagnostische fase.....	34
Diagnostische fase bij verdenking maligniteit.....	34
Diagnostische fase bij focale afwijking in de lever.....	34
Behandelfase.....	36
Nazorgfase.....	36
<b>TNM classificatie</b> .....	<b>38</b>
<b>Samenvatting</b> .....	<b>39</b>
<b>Referenties</b> .....	<b>40</b>
<b>Bijlagen</b> .....	<b>53</b>
<b>Notities</b> .....	<b>64</b>
<b>Disclaimer</b> .....	<b>67</b>

# Algemeen

## Literatuurbespreking:

### Aanleiding

In 2011 heeft de Landelijke Werkgroep Gastro-Intestinale Tumoren (LWGIT), welke wordt ondersteund door IKNL, verzocht om een richtlijn Hepatocellulair carcinoom (HCC) te ontwikkelen. Naar aanleiding hiervan is een landelijke richtlijnwerkgroep Hepatocellulair carcinoom opgericht. In deze werkgroep zijn zorgverleners vanuit verschillende (para)medische disciplines betrokken (zie [bijlage 1](#)). Een overzicht van alle leden van de werkgroep is opgenomen in bijlage 2 (zie [bijlage 2](#)). De richtlijn is tot stand gekomen op basis van twaalf geprioriteerde knelpunten. Naar aanleiding van deze knelpunten zijn zeven uitgangsvragen geformuleerd die volgens de evidence based methodiek zijn uitgewerkt. De vijf andere vragen zijn volgens de consensus based methodiek beantwoord.

### Doelstelling

De richtlijn is zoveel mogelijk gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek of consensus. Het betreft een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering van zorgverleners die betrokken zijn bij patiënten met een (mogelijk) HCC. De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. De richtlijn kan door de professional gebruikt worden bij de klinische besluitvorming. Bij de besluitvorming is de professional zich ervan bewust dat keuzes altijd gemaakt worden in samenspraak met de patiënt (shared decision making). Het is van belang de patiënt goed te informeren over de verschillende opties en hem/haar te betrekken bij de besluitvorming omdat dit, in de velden waar dit onderzocht is, leidt tot een hogere patiënttevredenheid en betere uitkomsten van zorg [57](#) [95](#) [58](#) [49](#) [5](#) [138](#).

Voor de gehele juridische betekenis van de richtlijn wordt verwezen naar de bijlagen (zie [bijlage 3](#)). De richtlijn HCC geeft aanbevelingen over surveillance van risicogroepen, diagnostiek, behandeling, nacontrole, nazorg en organisatie van zorg bij patiënten met (een mogelijk) HCC. De richtlijn beoogt hiermee de kwaliteit van de zorgverlening te verbeteren, het klinisch handelen meer te baseren op wetenschappelijk bewijs dan op ervaringen en meningen, de transparantie te vergroten en de diversiteit van handelen door professionals te verminderen.

### Doelpopulatie

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 betrokken zijn bij de surveillance, diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met een HCC, zoals chirurgen, internisten, maag-darm-lever (MDL) artsen, huisartsen, oncologieverpleegkundigen, verpleegkundig specialisten, MDL verpleegkundigen, IKNL-consulenten, pathologen, radiologen, nucleair geneeskundigen en radiotherapeuten.

Tevens is de richtlijn gebruikt bij het ontwikkelen van een patiëntenvoorlichtingstekst van KWF Kankerbestrijding. Naast informatie over de diagnostiek en de behandeling wordt informatie gegeven over hoe de patiënt de verschillende ingrepen kan beleven.

### Werkwijze werkgroep

De werkgroep is in mei 2011 voor de eerste maal bijeengekomen. Op basis van een eerste inventarisatie van de knelpunten door de werkgroepleden is, door middel van een enquête onder professionals die betrokken zijn bij patiënten met (een verhoogd risico op) HCC, een knelpunteninventarisatie gehouden. Na het versturen van de enquête hebben 60 professionals gerepsondeerd en knelpunten geprioriteerd en/of ingebracht. De meest relevante knelpunten zijn uitgewerkt tot twaalf uitgangsvragen (zie [bijlage 4](#)). Voor iedere uitgangsvraag werd uit de richtlijnwerkgroep een subgroep geformeerd.

Bij de evidence-based beantwoording van zeven van de twaalf uitgangsvragen verzorgde een externe methodoloog het literatuuronderzoek. Dit betrof het uitvoeren van een systematische literatuursearch, het kritisch beoordelen van de literatuur en het verwerken van de literatuur in evidence tabellen (zie [bijlage 13](#)). Daarnaast werd door de methodoloog een concept literatuurbespreking met bijbehorende conclusies aangeleverd voor deze uitgangsvragen. De werkgroepleden pasten vervolgens de concept literatuurbespreking en conclusies aan en stelden overige overwegingen en aanbevelingen op volgens de checklist 'overige overwegingen en formuleren van aanbevelingen' (zie [bijlage 5](#)).

Voor de consensus-based beantwoording van de resterende vijf uitgangsvragen raadpleegden de werkgroepleden de relevante bestaande literatuur. Op basis hiervan hebben de werkgroepleden de wetenschappelijke conclusies, overige overwegingen en aanbevelingen geformuleerd. Er is voor de consensus-based beantwoording geen systematisch literatuuronderzoek verricht door een externe methodoloog.

Om rekening te houden met het patiëntenperspectief zijn aan de hand van telefonische interviews in juni 2011 ervaringen van patiënten met de zorgverlening geïnventariseerd. Tevens waren de patiëntvertegenwoordigers aanwezig bij alle vergaderingen van de richtlijnwerkgroep. De patiëntvertegenwoordigers hebben de conceptteksten beoordeeld ten einde het patiëntenperspectief in de formulering van de definitieve tekst te optimaliseren.

De werkgroep heeft gedurende vijf maanden gewerkt aan de tekst van de conceptrichtlijn. Alle teksten zijn tijdens plenaire vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren door de werkgroep geaccordeerd.

De conceptrichtlijn is op 28 september 2012 naar alle betrokken wetenschappelijke-, beroeps- en patiëntenverenigingen en naar de landelijke en regionale tumorwerkgroepen gestuurd voor commentaar d.m.v. een enquête. Alle commentaren werden vervolgens beoordeeld door de richtlijnwerkgroep. Voor een overzicht van de commentaren en op welke wijze hier mee om is gegaan wordt verwezen naar bijlage 15. De richtlijn is in een plenaire vergadering op 10 december 2012 inhoudelijk vastgesteld. Ten slotte is de richtlijn 18 januari 2013 ter autorisatie/ter accordering gestuurd naar de betrokken verenigingen/instaties (zie [bijlage 6](#)).

Meer informatie over:

- Samenstelling werkgroep (zie [bijlage 1](#))
- Leden van de werkgroep (zie [bijlage 2](#))
- Juridische betekenis (zie [bijlage 3](#))
- Uitgangsvragen (zie [bijlage 4](#))
- Checklist overige overwegingen en formuleren van aanbevelingen (zie [bijlage 5](#))
- Betrokken verenigingen/instaties (zie [bijlage 6](#))
- Onafhankelijkheid werkgroepleden (zie [bijlage 7](#))
- Actualisatie (zie [bijlage 8](#))
- Houderchap richtlijn (zie [bijlage 9](#))
- Verantwoording (zie [bijlage 10](#))
- Knelpuntenanalyse (zie [bijlage 11](#))
- Wetenschappelijke onderbouwing (zie [bijlage 12](#))
- Literatuursearches en evidence-tabellen (zie [bijlage 13](#))
- Format Nazorgplan oncologie (zie [bijlage 14](#))
- Commentaar op concept richtlijn (zie [bijlage 15](#))
- Implementatie en evaluatie (zie [bijlage 16](#))
- Lijst van afkortingen (zie [bijlage 17](#))
- Lijst van aanbevelingen (zie [bijlage 18](#))

## Epidemiologie en etiologie

### Literatuurbespreking:

Primaire leverkanker is wereldwijd de zesde meest voorkomende vorm van kanker en de derde meest voorkomende oorzaak van overlijden door kanker <sup>35</sup>. In meer dan 90% van de patiënten met primaire leverkanker is er sprake van een hepatocellulair carcinoom (HCC). De incidentie van HCC neemt wereldwijd toe. Op basis van gegevens uit de Nederlandse Kankerregistratie laten wij hieronder ook de trends zien van de incidentie en het behandelingsresultaat voor HCC in Nederland <sup>139</sup>.

### Incidentie

In de Westerse wereld komt HCC naar verhouding weinig voor <sup>154 132</sup>. In de periode 1989 - 2009 werd er in totaal bij 6514 patiënten in Nederland primaire leverkanker vastgesteld. Op basis van de gegevens van de [Nederlandse Kankerregistratie](#) steeg de incidentie van kanker aan de lever en intrahepatische galwegen in de periode 2000 - 2010 per jaar van 278 naar 492. De incidentie van primaire leverkanker was drie maal

hoger bij mannen dan bij vrouwen. Ongeacht het geslacht was er echter in de onderzochte periode sprake van een significante toename van primaire leverkanker. Omgerekend naar de Europese standaardbevolking was er een significante stijging van 2,2 per 100.000 in 1989 naar 3,0 in 2009. Voor vrouwen was er een significante stijging van 0,8 per 100.000 in 1989 naar 1,1 in 2009. Van alle patiënten met leverkanker was er in 79% van de gevallen (n = 5143) sprake van HCC. Er was vooral een stijging van de incidentie van HCC onder mannen. Bij vrouwen was er een lichte, niet-significante, toename in deze periode.

#### Behandeling

In de periode 1989 - 2009 onderging 16% van alle patiënten met HCC een gedeeltelijke leverresectie, radiofrequentie ablatie (RFA) of een levertransplantatie. Het aantal lokale behandelingen met een curatieve opzet steeg van 19 tot 23% in de periode 2005-2009. Ook kregen steeds meer patiënten een palliatieve behandeling (systemische antitumorale behandeling en/of bestraling). In de periode 1989-1994 was dit 6% en in de periode 2005-2009 was dit 11%. Het aantal patiënten dat niet een directe interventie, maar alleen de beste ondersteunende behandeling kreeg aangeboden, nam in deze periode af van 85% tot 66%.

#### Overleving

De relatieve overleving voor patiënten met HCC is tussen 1989 en 2009 duidelijk verbeterd. De 1-jaars overleving nam significant toe van 20 tot 37%. De 5-jaars overleving nam eveneens significant toe van 5 naar 14%. De 1-jaars, 3-jaars, en 5-jaars overleving voor HCC patiënten na een primair chirurgische behandeling (resectie of transplantatie) bleken van respectievelijk 59, 41 en 36% gestegen tot 84, 63 en 49% tussen de periodes 1989-1994 en 2005-2009 (alle  $P < 0,001$ ). De 1-jaars overleving voor HCC patiënten die systemische antitumorale behandeling en/of bestraling kregen bleek tussen deze periodes gestegen van 32% tot 51% ( $P = 0,03$ ). De 1-jaars en 3-jaars overleving voor HCC patiënten die een andere of geen therapie kregen steeg tussen deze periodes van respectievelijk 15 en 4% tot 19 en 6% ( $P = 0,004$  en  $0,001$ ).

# Surveillance

## Uitgangsvraag

Welke patiënten met chronische leverziekten van niet virale oorsprong moeten gescreend worden op HCC (CB)? Hoe vaak moet er gescreend worden op HCC, elke 6 of elke 12 maanden(EB)?

## Aanbevelingen:

Men dient surveillance op HCC te verrichten middels echografie.

Men dient surveillance op HCC aan te bieden aan de volgende patiënten met een sterk verhoogd risico op HCC:

### Patiënten met chronische hepatitis B

- Alle patiënten met chronische hepatitis B en cirrose.
- De volgende groepen patiënten met chronische hepatitis B zonder cirrose:
  - ◆ Oost-Aziatische mannen  $\geq 40$  jaar
  - ◆ Oost-Aziatische vrouwen  $\geq 50$  jaar
  - ◆ Patiënten afkomstig uit sub-Sahara Afrika  $\geq 20$  jaar
  - ◆ HCC in de familie

### Non-hepatitis B cirrose

- Hepatitis C
- Alcoholische cirrose
- Hemochromatose
- Primair biliaire cirrose

Er wordt geadviseerd om een interval van 6 maanden aan te houden voor surveillance.

## Literatuurbespreking:

### Diagnostische accuratesse

De diagnostische waarde van echografie voor surveillance op HCC in patiënten met verhoogd risico is onderzocht in vier systematische reviews. De systematische review van Colli et al. identificeerde 14 studies met patiënten met cirrose of chronische hepatitis. In 10 studies betrof het uitsluitend patiënten met cirrose (de etiologie van de cirrose werd overigens niet gespecificeerd) <sup>25</sup>. De sensitiviteit varieerde in deze 10 studies van 30-92% en de specificiteit van 73-100%. De auteurs rapporteren een gepoolde sensitiviteit van 48% (95%CI 34-62) en een gepoolde specificiteit van 97% (95%CI 95-98) voor 8 studies waarbij leverhistologie na resectie of transplantatie als referentiestandaard beschikbaar was (dit laatste leidt tot potentiële bias). In deze studies zijn bovendien zowel cirrose patiënten als patiënten met chronische hepatitis geïnccludeerd.

Singal et al. vatten de resultaten van HCC surveillance uit 13 studies samen (alleen patiënten met cirrose, etiologie niet gespecificeerd) <sup>118</sup>. Echografie had een gepoolde sensitiviteit van 63% (95%CI 49-76) voor het opsporen van HCC in een vroeg stadium (binnen Milaan criteria: één nodus  $< 5$  cm of maximaal drie nodi  $< 3$  cm in diameter, zonder macroscopisch vasculaire invasie). Bij het gelijktijdig gebruik van andere testen daalde de sensitiviteit naar 33% (95%CI 7.7-58.9). De sensitiviteit was gemiddeld 70% (95%CI 56-85) voor een surveillance interval kleiner dan zes maanden en 50% (95% CI 40-59) voor studies met een interval tussen zes en twaalf maanden. De specificiteit voor het aantonen van HCC werd niet berekend omdat die maar in zes van de 13 studies vermeld werd.

Eén systematische review beperkt zich tot patiënten met chronische hepatitis C infectie. In deze review zijn zeven studies naar de diagnostische accuratesse van echografie opgenomen. Er werd niet gerapporteerd welk deel van de patiënten cirrose had. De sensitiviteit van echografie varieerde van 11-99% en de specificiteit van 95-100% <sup>40</sup>.

De systematische review van De Masi et al. is van lagere kwaliteit <sup>28</sup>. Het aantal studies dat werd geïdentificeerd is niet vermeld, de studies werden niet beoordeeld op kwaliteit en hun kenmerken worden niet beschreven. Er werd een sensitiviteit gevonden van 58-87% en een specificiteit van 93-94% voor de detectie van HCC bij cirrose patiënten.

### Effect op morbiditeit, c.q. vaststellen HCC haard in behandelbaar stadium

Gebo et al. identificeerde één cohort studie over surveillance van chronische hepatitis C patiënten <sup>40</sup>. De surveillance bestond uit 6-maandelijke echografie en alfafoetoproteïne (AFP)-bepaling en werd vergeleken met 'usual care' in een 'disease control' groep. De incidentie van HCC was 6.7% in de surveillance groep en 5.5% in de 'disease control' groep. 75% van de patiënten in de surveillance groep en 16% van de patiënten in de 'disease control' groep had slechts één laesie <3 cm (p-waarden of betrouwbaarheidsintervallen werden niet gerapporteerd).

Een Cochrane review over chronische hepatitis B patiënten identificeerde twee studies <sup>142</sup>. De eerste van deze twee studies vergeleek 6-maandelijke surveillance met echografie en AFP met follow-up zonder surveillance [Yang et al.]. In de surveillance groep werden meer gevallen van reseceerbaar HCC gedetecteerd (OR 7.14; 95% CI 3.53-14.43). Dezelfde data werden een tweede keer gerapporteerd in de latere publicatie van Zhang <sup>148</sup>. Ook in deze publicatie werd HCC in een vroeger stadium gedetecteerd in de surveillance groep (OR 7.65; 95%CI 4.44-13.18). Het aandeel van patiënten met cirrose werd niet vermeld.

De tweede studie van de Cochrane review evalueerde het effect van het toevoegen van echografie aan 6-maandelijke surveillance met alfafoetoproteïne (AFP). Het aantal gevallen van HCC was niet significant verschillend tussen de twee groepen (OR 0.74; 95%CI 0.26-2.12). Het aandeel van patiënten met cirrose was vier procent.

De huidige literatuurstudie identificeerde ook nog een gecontroleerde maar niet gerandomiseerde studie van Santagostino <sup>110</sup>. Deze studie evalueerde bij hemofiliepatiënten (waarvan 12% met cirrose) het effect van 6-maandelijke of 12-maandelijke surveillance met echografie en AFP. De incidentie van multinodulair HCC was 2.4% in de 6-maandelijke groep en 0.6% in de 12-maandelijke groep (niet significant, geen verdere details gerapporteerd).

#### Effect op mortaliteit

Bij surveillance is het effect op mortaliteit een belangrijker uitkomst dan het effect op overleving. Ziekte-specifieke overleving wordt namelijk vertekend door lead time bias (eerdere detectie van een ziekte door een gericht screeningsprogramma). In de Cochrane review werd er één studie geïdentificeerd die mortaliteit rapporteert <sup>142</sup>. Deze is dezelfde studie als de in de huidige literatuurstudie geïdentificeerde studie van Zhang et al. <sup>148</sup>. Er werden geen resultaten voor totale mortaliteit gerapporteerd.

Hoewel de HCC-gerelateerde mortaliteit in de publicatie van Zhang significant lager was in de surveillance groep (OR 0.62, 95%CI 0.40-0.94), werd dit niet gevonden in de Cochrane review (OR 0.81, 95% CI 0.54-1.22). Deze Cochrane review is gebaseerd op de publicatie van Yang et al. De reden voor deze discrepantie blijft onduidelijk. Beide publicaties over dezelfde groep patiënten rapporteren hetzelfde aantal HCC gevallen, maar verschillende getallen voor de HCC-gerelateerde mortaliteit. In de publicatie van Zhang zijn er 32 sterfgevallen in de surveillance groep en 54 in de 'disease control' groep. In de Cochrane review spreekt men daarentegen van 41 sterfgevallen in de surveillance groep en 51 in de 'disease control' groep. De auteurs van de Cochrane review vonden meerdere discrepanties tussen de resultaten in Yang et al. en in eerdere publicaties van dezelfde studie. Dit leidt tot veel onzekerheid over de betrouwbaarheid en interpretatie van deze resultaten.

Nota: De systematische review van Thompson Coon <sup>126</sup> over surveillance van cirrose patiënten bevatte geen enkele randomized controlled trial. De hierboven besproken studie van Yang/Zhang werd wel geïdentificeerd maar niet geïncludeerd omdat het niet louter om cirrose patiënten ging.

Zie hier de [evidencetabel](#).

#### **Conclusies:**

Het is aangetoond dat patiënten met chronisch leverlijden een verhoogd risico op HCC hebben, afhankelijk van onderliggende oorzaak van het leverlijden en mate van leverschade.

**Niveau 1:** A1 AASLD 2011 guidelines <sup>10</sup>; EASL guideline 2012 <sup>35</sup>

Het is aangetoond dat surveillance middels echografie met een interval van 6 maanden, HCC bij patiënten vaker in een vroeg stadium (binnen Milaan criteria) detecteert dan surveillance middels echografie met een langere tijdsinterval.

**Niveau 1:** A1 Singal 2009 <sup>118</sup>

Er zijn aanwijzingen dat surveillance met een interval korter dan 6 maanden geen meerwaarde heeft boven surveillance met een interval van 6 maanden.

**Niveau 3:** A2 Trinchet 2011 <sup>128</sup>

De werkgroep is van mening dat er geen direct bewijs is dat surveillance middels echografie (ongeacht het interval) tot een daling van de HCC-gerelateerde mortaliteit leidt.

### Overwegingen:

Gezien het verhoogde risico op HCC, dient bij elke patiënt met een chronische leverziekte nagegaan te worden of er een indicatie voor surveillance bestaat <sup>9</sup>. In Tabel 1 zijn de categorieën patiënten weergegeven die voor surveillance in aanmerking komen.

### Tabel 1. Patiënten met chronische leverziekten die in aanmerking komen voor surveillance op HCC <sup>9 10</sup>.

#### Patiënten met chronische hepatitis B

- Alle patiënten met chronische hepatitis B en cirrose.
- De volgende groepen patiënten met chronische hepatitis B zonder cirrose:
  - ◆ Oost-Aziatische mannen  $\geq 40$  jaar
  - ◆ Oost-Aziatische vrouwen  $\geq 50$  jaar
  - ◆ Patiënten afkomstig uit sub-Sahara Afrika  $\geq 20$  jaar
  - ◆ HCC in de familie

#### Non-hepatitis B cirrose

- Hepatitis C
- Alcoholische cirrose
- Hemochromatose
- Primair biliare cirrose

Hoewel de volgende groepen een verhoogd risico op HCC hebben in geval van cirrose zijn er onvoldoende aanwijzingen om surveillance aan te bevelen <sup>9 10</sup>.

- Cirrose door Alfa1-antitrypsine deficiëntie
- Cirrose door non-alcoholische steatohepatitis
- Cirrose door auto-immuun hepatitis
- Cirrose door ziekte van Wilson

#### Wijze van surveillance

Surveillance dient verricht te worden middels echografie. De positief en negatief voorspellende waarde van echografie om HCC in een relatief vroeg stadium (binnen de Milaan criteria) te detecteren voor verschillende patiëntencategorieën worden weergegeven in tabel 2.

Bepaling van serum alfafoetoproteïne (AFP) is weinig sensitief en specifiek voor HCC en dient niet voor surveillance gebruikt te worden, ook niet als toevoeging aan echografie <sup>9 10</sup>. Dit geldt ook voor andere serummarkers voor HCC. Gezien de stralenbelasting, is er geen plaats voor surveillance middels CT-scan. Er zijn geen gegevens beschikbaar over surveillance middels MRI-scan <sup>9 10</sup> [EASL 2012].

De sensitiviteit van echografie om HCC in een vroeg stadium (binnen de Milaan criteria) te detecteren is op basis van de meta-analyse van Singal 63% <sup>118</sup>. Studies met een surveillance interval  $\leq 6$  maanden hadden in deze meta-analyse een gepoolde sensitiviteit van 70% (95% betrouwbaarheidsinterval van 56-85%), terwijl studies met een surveillance interval van 6-12 maanden een gepoolde sensitiviteit hadden van 50% (95% betrouwbaarheidsinterval van 40-59%). Er is echter geen direct bewijs dat detectie door surveillance met behulp van echografie tot een lagere mortaliteit leidt.



# Diagnostiek

## Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

## Beeldvormend onderzoek

### Uitgangsvraag

Wat is de optimale beeldvorming voor diagnosestelling van HCC?

### Aanbevelingen:

Er wordt geadviseerd om voor het stellen van de diagnose en het stadiëren van een HCC gebruik te maken van meerfasen-CT met intraveneus contrast of dynamische MRI met intraveneus contrast. Vanuit het oogpunt van stralenbelasting geniet MRI de voorkeur.

Bij sterke aankleuring in de arteriële fase en tevens vroege uitwas ('washout') kan bij een laesie van groter dan één cm de diagnose HCC gesteld worden.

Er wordt geadviseerd om wanneer er na het gebruik van één dynamische beeldvormende techniek bij een laesie van groter dan één cm. nog twijfel over de diagnose bestaat, een aanvullende dynamische beeldvormende techniek toe te passen. Wanneer er hierna nog steeds twijfel over de diagnose bestaat kan follow up middels beeldvorming (3-4 maanden interval gedurende 2 jaar) of biopsie overwogen worden.

Er wordt geadviseerd om bij laesies kleiner dan één cm follow-up middels beeldvorming (3-4 maanden interval gedurende 2 jaar) te verrichten om groei of stabiliteit vast te stellen.

### Literatuurbespreking:

Bij beeldvormend onderzoek moet men onderscheid maken tussen beeldvorming ten behoeve van surveillance en beeldvorming ten behoeve van diagnostiek van een eerder gevonden leverhaard. In [hoofdstuk surveillance](#) wordt de beeldvorming bij surveillance beschreven. In dit hoofdstuk wordt de beeldvorming voor de diagnostiek van HCC beschreven. De plaats en de rol van de verschillende beeldvormende technieken in dit hoofdstuk is beperkt gehouden tot beeldvorming bij patiënten met cirrose of chronische hepatitis omdat het hepatocellair carcinoom (HCC) bij deze patiëntengroep veruit het meeste voorkomt en deze patiëntengroep in de literatuur het beste bestudeerd is. Bij patiënten zonder cirrose of chronische hepatitis spelen andere klinische gegevens een rol bij de evaluatie en kan de plaats van beeldvorming en/of biopsie anders zijn dan in de in deze richtlijn beschreven patiëntengroep.

### CT-scan

In zeven studies wordt de waarde van meerfasen-CT met intraveneus contrast voor de diagnose HCC geëvalueerd [15](#) [24](#) [29](#) [68](#) [61](#) [86](#) [87](#). Bij de geïnccludeerde patiënten was de mediane prevalentie van HCC 63% (range 33,7-100%). De gerapporteerde sensitiviteitswaarden varieerden van 53% tot 87%. Omdat de meeste studies geen specificiteit vermelden, is het moeilijk hieraan een conclusie te verbinden. In de studie van Marin [87](#) vond men dat de sensitiviteit van axiale scans gelijk is aan die van coronale scans en een combinatie van de twee. Dit gold ook voor laesies ≤ twee cm.

Tabel 1. CT voor de diagnose HCC in leverhaarden

Studie	Aantal patiënten (aantal laesies)	Patiënt karakteristieken	% patiënten met HCC	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)
Catala 2007 <a href="#">15</a>	77 (77)	Leverhaard tijdens gewone echografie	58,4	86,7	Ng	Ng	Ng
Khalili 2011 <a href="#">61</a>	84 (101)	Patiënten met cirrose en leverhaarden van 1-2 cm gevonden tijdens echografische HCC surveillance	33,7	53	99	95	80

Li 2007 <a href="#">68</a>	109 (109)	Leverhaard tijdens gewone echografie of CT	56,0	83,6	Ng	Ng	Ng
Di Martino 2010 <a href="#">29</a>	58 (109)	Patiënten met cirrose en verdenking op HCC o.b.v. echografie of $\alpha$ -foetoproteïne	79,8 (laesies)	69	Ng	92	Ng
		Laesies $\leq 2$ cm		56	Ng	88	100
Marin 2009 <a href="#">86</a>	52	Patiënten met chronische hepatitis en verdenking op HCC o.b.v. echografie of $\alpha$ -foetoproteïne.	69	61	96	96	Ng
Marin 2009 <a href="#">87</a>	71	Patiënten met chronische hepatitis / cirrose en verdenking op HCC o.b.v. echografie of $\alpha$ -foetoproteïne.	68	T 84 C 83 T+C 87	Ng Ng Ng	91 93 93	Ng Ng Ng

Afkortingen: CT: computer tomografie; C: coronaal; HCC: hepatocellulair carcinoom; Ng: niet gerapporteerd; NPV: negatief voorspellende waarde; PPV: positief voorspellende waarde; Se: sensitiviteit; Sp: specificiteit, T: transversaal; T + C; transversaal + coronaal (zie [bijlage 17](#)).

### MRI-scan

De waarde van de MRI voor de diagnose van het HCC werd in zeven studies (zie tabel 2) onderzocht [43](#) [61](#) [90](#) [22](#) [29](#) [39](#) [86](#). De mediane HCC prevalentie was 69% (range 34-100%). De studie van Forner is methodologisch gezien het sterkst. Afhankelijk van het resultaat van de MRI (respectievelijk conclusief of verdacht), was de sensitiviteit voor de diagnose HCC 62% en 85% bij haarden  $\leq$  twee cm. Forner benadrukt ook het belang van het aankleuringspatroon (vroegge arteriële aankleuring en snelle uitwas: 'wash out' in de late fase). Indien zowel enhancement in de arteriële fase als 'washout' in de late fase vereist zouden zijn voor de diagnose HCC, bedroeg de sensitiviteit en specificiteit 58% respectievelijk 96% [Rimola 2012]. In een andere studie wordt een sensitiviteit en specificiteit voor de diagnose van HCC ( $\leq$  één cm) met behulp van dynamische MRI van 72% en 90% (PPV: 88%; NPV: 75%) gemeld [43](#). De studie van Chou toonde een sensitiviteit van 89% en een specificiteit van 95% van de MRI voor de diagnose HCC [21](#).

**Tabel 2. MRI voor de diagnose HCC in leverhaarden**

Studie	Aantal patiënten (aantal laesies)	Patiënt karakteristieken	% patiënten met HCC	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)
Giorgio 2007 <a href="#">43</a>	73 (73)	Patiënten met cirrose en één leverhaard > één - drie cm	65	94	86	94	86
Khalili 2011 <a href="#">61</a>	84 (101)	Patiënten met cirrose en leverhaarden van één-twee cm gevonden tijdens echografische HCC surveillance	33	62	100	100	84
Mita 2010 <a href="#">91</a>	29 (34) #	Patiënten met cirrose en een leverhaard < twee cm ontdekt met echografie	100	76,5	Ng	Ng	Ng
Chou 2010 <a href="#">22</a>	49 (55)	Patiënten met chronische leverziekte en verdenking op HCC na echografie	63 (laesies)	88.6	95	96.9	82.6
Marin 2009 <a href="#">86</a>	52	Patiënten met chronische hepatitis en verdenking op HCC o.b.v. echografie of $\alpha$ -foetoproteïne	69	63	95	95	Ng
Forner 2008 <a href="#">39</a>	89	Patiënten met cirrose en nieuwe leverhaard van vijf-twintig mm gevonden tijdens echografische	67	61* 85□	96* 89□	97* 94□	54* 74□

		surveillance					
Di Martino 2010 <a href="#">30</a>	58 (109)	Patiënten met cirrose en verdenking op HCC o.b.v. echografie of $\alpha$ -foetoproteïne	79 (laesies)	82	Ng	100	Ng
		< twee cm		73	Ng	100	Ng

Afkortingen: HCC: hepatocellulair carcinoom; Ng: niet gerapporteerd; NPV: negatief voorspellende waarde; PPV: positief voorspellende waarde; Se: sensitiviteit; Sp: specificiteit (zie [bijlage 17](#)).

\* Conclusief resultaat op CEUS, □ Verdacht resultaat op CEUS

### Contrastechografie

In tien studies met in totaal 738 patiënten wordt de contrastechografie voor de diagnose HCC onderzocht (tabel 3) [15](#) [39](#) [43](#) [56](#) [61](#) [68](#) [81](#) [82](#) [90](#) [144](#). De prevalentie van HCC varieerde tussen 34-100%, de mediaan was 58,8%. De studie van Forner was methodologisch gezien het sterkst [39](#). In deze studie werden de resultaten opgesplitst naargelang de echo een conclusief resultaat opleverde of het resultaat slechts een verdenking op HCC betrof. Zoals te verwachten heeft een conclusief resultaat een lagere sensitiviteit maar een hogere specificiteit dan een verdacht resultaat (52% en 93% tegen 78% en 86%). De sensitiviteit in de overige studies varieerde van 53 tot 98%, de specificiteit van 87-100% (tabel 3). Slechts één publicatie heeft de waarde van de contrastechografie bij leverhaarden  $\leq$  één cm onderzocht. De sensitiviteit was slechts 27,3% en de specificiteit 100% (PPV:100%; NPV: 55,6%, data niet in tabel 2) [43](#).

Omdat het literatuuronderzoek slechts de laatste 5 jaar omvat, is de werkgroep van mening dat er een overselectie is ontstaan van contrastechografie studies (deze techniek is pas recent ingevoerd). In de klinische praktijk is er nog geen brede ervaring met contrastechografie en wordt contrastechografie voornamelijk uitsluitend gebruikt ter lokalisering van een laesie voorafgaand aan een biopsie of percutane behandeling met RFA of voor het nader karakteriseren van één bepaalde met andere technieken gevonden laesie. De tien gevonden studies hadden methodologische beperkingen waardoor de diagnostische eigenschappen van contrastechografie werden overschat.

**Tabel 3. Contrastechografie voor de diagnose HCC in leverhaarden**

Studie	Aantal patiënten (aantal laesies)	Patiënt karakteristieken	% patiënten met HCC	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)
Catala 2007 <a href="#">15</a>	77 (77)	Leverhaard tijdens gewone echografie	58	91	Ng	Ng	Ng
Forner 2008 <a href="#">39</a>	89	Patiënten met cirrose en nieuwe leverhaard van vijf-twintig mm gevonden tijdens echografische surveillance	67	51* 78 □	93* 86 □	93* 92 □	50* 71 □
Giorgio 2007 <a href="#">43</a>	73 (73)	Patiënten met cirrose en één leverhaard één-drie cm	65	91	93	97	82
Jang 2009 <a href="#">56</a>	59 (59)	Patiënten met een HCC risico en leverhaarden één-twee cm	50	86	100	100	87,9
Khalili 2011 <a href="#">61</a>	84 (101)	Patiënten met cirrose en leverhaarden van één-twee cm gevonden tijdens echografische HCC surveillance	33	53	91	75	79
Li 2007 <a href="#">68</a>	109 (109)	Leverhaard tijdens gewone echografie of CT	56	88	Ng	Ng	Ng
Luo 2009 <a href="#">82</a>	84 (84)	Patiënten met een leverhaard ontdekt tijdens gewone echo	59	98	94	96	97
Luo 2010 <a href="#">81</a>	119 (119)	Patiënten met verdachte leverhaarden tijdens gewone echografie of CT	58,8	92	87	Ng	Ng
	29 (34)		100	67,6	Ng	Ng	Ng

Mita 2010 <sup>91</sup>		Patiënten met cirrose en een leverhaard < twee cm ontdekt met echografie					
Xu 2008 <sup>144</sup>	104 (104)	Patiënten met een leverhaard ≤ twee cm ontdekt met echografie	47,1	79,6	92,7	90,7	83,6

Afkortingen: CT: computer tomografie; HCC: hepatocellulair carcinoom; Ng: niet gerapporteerd; NPV: negatief voorspellende waarde; PPV: positief voorspellende waarde; Se: sensitiviteit; Sp: specificiteit (zie [bijlage 17](#))

\* Conclusief resultaat op CEUS, □ Verdacht resultaat op CEUS

### PET/CT

Er was één studie beschikbaar over de waarde van PET/CT voor de diagnose van HCC of hepatocholangiocarcinoom <sup>125</sup>. In deze studie werden twee types vergeleken, de F-fluorocholine PET/CT en de FDG PET/CT. De specificiteit van FDG-PET/CT was significant hoger (94% tegen 47%) maar de sensitiviteit was niet significant verschillend (68% tegen 88%). Omdat de resolutie van PET/CT voor kleine laesies beperkt is en HCC in een aanzienlijk deel van de gevallen geen FDG opneemt lijkt de waarde van FDG PET/CT bij HCC beperkt.

### Vergelijkingen tussen verschillende beeldvormende technieken

In de studie van Khalili waren er geen significante verschillen in sensitiviteit van CT-scan, contrastechografie of MRI-scan ( $p=0,6$ ) <sup>61</sup>. In deze studie was MRI-scan wel specifiekier dan contrastechografie ( $p=0,04$ ), maar MRI-scan was niet specifiekier dan CT-scan.

In de studie van Khalili werden verschillende strategieën onderzocht waarin beeldvormende technieken werden gecombineerd <sup>61</sup>. Wanneer twee verschillende beeldvormende technieken werden gebruikt, waarbij beide positief voor HCC moesten zijn om de diagnose HCC te kunnen stellen, daalde de sensitiviteit. Strategieën waarin een tweede techniek slechts werd ingezet als de eerste techniek negatief was, hadden de hoogste sensitiviteit.

Former evalueerde de diagnostische waarde van het toevoegen van MRI-scan aan contrast echografie <sup>39</sup>. In alle gevallen was de specificiteit en PPV 100%. De sensitiviteit en NPV waren het hoogste indien een verdacht resultaat op CEUS gevolgd door een verdacht resultaat op MRI-scan voldoende waren voor het stellen van de diagnose HCC. De laagste sensitiviteit en NPV werden bereikt als een conclusief resultaat bij beide onderzoeken vereist was voor het stellen van de diagnose HCC.

De studie van Di Martino <sup>29</sup> rapporteerde dat de sensitiviteit van een MRI-scan significant hoger was dan die van een CT-scan voor het stellen van de diagnose van HCC.

Golfieri vond dat dynamische en hepatobiliaire fase MRI-scan een significant hogere sensitiviteit bereikten dan dynamische MRI, meerfasen-CT met intraveneus contrast of dynamische MRI+ meerfasen-CT-scan met intraveneus contrast <sup>45</sup>.

In de studie van Marin was de sensitiviteit significant hoger bij dynamische + hepatobiliaire fase MRI dan bij dynamische MRI-scan alleen of meerfasen-CT-scan met intraveneus contrast, ook bij laesies <2cm <sup>86</sup>.

Zie hier de [evidencetabel](#).

### **Conclusies:**

Het is aannemelijk dat de sensitiviteit van dynamische meerfasen CT-scan met intraveneus contrast voor de diagnose HCC varieert van 53 tot 87%. Er zijn aanwijzingen dat de specificiteit, de positief voorspellende waarde en de negatief voorspellende waarde in de onderzochte populaties 99%, 95% en 80% zijn.

[Niveau 2:](#) Catala 2007 <sup>15</sup>; Clevert 2009 <sup>24</sup>; Li 2007 <sup>68</sup>

[Niveau 3:](#) Khalili 2011 <sup>61</sup>

Het is aannemelijk dat de sensitiviteit van dynamische MRI-scan met intraveneus contrast voor de diagnose HCC varieert van 34 tot 100%, en de specificiteit van 62 tot 100%.

[Niveau 2:](#) Giorgio 2007 <sup>43</sup>; Khalili 2011 <sup>61</sup>; Mita 2010 <sup>91</sup>

Het is aannemelijk dat de sensitiviteit van contrastechografie voor de diagnose hepatocellulair carcinoom varieert van 52 tot 98% afhankelijk van de gehanteerde criteria voor het stellen van de diagnose HCC. De waarde van de contrast-echografie staat echter nog niet vast en dit onderzoek kan nog niet worden aanbevolen als het onderzoek van keuze voor het stellen van de diagnose HCC.

**Niveau 2:** Catala 2007 <sup>15</sup>; Giorgio 2007 <sup>43</sup>; Jang 2009 <sup>56</sup>; Khalili 2011 <sup>61</sup>; Luo 2009 <sup>82</sup>; Luo 2010 <sup>81</sup>; Mita 2010 <sup>91</sup>; Xu 2008 <sup>144</sup>

### Overwegingen:

In de eerder verschenen richtlijnen van EASL-EORTC en AASLD worden op grond van de literatuur als beeldvormende diagnostiek bij verdenking op HCC of ter verdere evaluatie van een met surveillance echografie gevonden nodus in de lever, meerfasen-CT-scan met intraveneus contrast of dynamische MRI-scan met intraveneus contrast aanbevolen [EASL-EORTC; AASLD]. Dit wordt verder ondersteund door de resultaten van de recente literatuur hierover.

Beide technieken hebben een vergelijkbare sensitiviteit en specificiteit en de diagnose berust op het typische aankleuringspatroon na intraveneuze contrastmiddeldoediening, waarbij HCC sterke aankleuring in de arteriële fase vertoont en vroege uitwas van contrastmiddel ('wash out') in de latere fasen.

Bij nodi groter dan één cm kan met een CT- of MRI-scan, waarop bovengenoemde typische kenmerken beiden duidelijk aanwezig zijn, de diagnose HCC met voldoende zekerheid gesteld worden. Wanneer er echter na een CT- of MRI-scan twijfel bestaat over de diagnose kan aanvullend een tweede dynamische techniek gebruikt worden. Deze situatie zal zich meestal voordoen bij laesies tussen de 1 en 2 cm.

Wanneer er ook met het gebruik van twee dynamische beeldvormende technieken geen zekere diagnose gesteld kan worden, kan uit twee strategieën gekozen worden. Er kan op korte termijn herhaalde beeldvorming (follow-up interval 3-6 maanden) verricht worden. Bij onveranderd beeld moet de beeldvorming elke 3-6 maanden herhaald worden. Als na 2 jaar geen verandering is opgetreden, kan aangenomen worden dat het een benigne laesie betreft. Het alternatief is om een biopsie te verrichten van de afwijking. Bij verrichten van biopsie wordt aangeraden niet alleen een biopsie uit de afwijking te verrichten maar ook een biopsie uit niet door de afwijking aangedane lever ter stagering van de ernst van de onderliggende leverziekte. Hiervan kan worden afgezien als uit de klinische gegevens het bestaan van een levercirrose al duidelijk was. Bij nodi kleiner dan één cm kan de diagnose HCC niet makkelijk gesteld worden op beeldvorming alleen. Er kan er dan voor gekozen worden om beeldvorming op korte termijn (follow-up interval 3-4 maanden) te herhalen om groei of stabiliteit aan te tonen. Biopsieren van laesies <1 cm. is technisch moeilijk en kan leiden tot sampling error.

Ondanks de recente veelbelovende studies is de waarde van contrast-echografie nog niet duidelijk. De waarde lijkt voornamelijk beperkt tot nadere evaluatie of bevestiging van de diagnose van één focale leverlaesie, die met een andere techniek reeds is vastgesteld. Ook kan contrast-echografie een rol spelen bij planning en evaluatie van lokale behandeling van HCC.

## Radiologie verslaglegging

### Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat de volgende items in een radiologieverslag van patiënten met HCC dienen te worden benoemd:

- MRI: signaalkarakteristieken tumor(en) op verschillende sequenties, karakteristieken aankleuring en uitwas tumor(en), typische kenmerken HCC
- CT: karakteristieken aankleuring en uitwas tumor(en), typische kenmerken HCC
- Aantal tumoren, grootte tumoren (grootste diameter, locatie in de lever) (altijd volgens Couinoud classificatie)
- Vasculaire betrokkenheid tumor(en), vooral ingroei vena portae-systeem en andere grote vaten
- Doorgankelijkheid vena porta, levervenen, arteria hepatica
- Relatie tumor(en) met omliggende organen
- Tekenen van chronische leverziekte / cirrose
- Tekenen van portale hypertensie (de aan/afwezigheid van ascites, de aan/afwezigheid van collateralen en waar en de aan/afwezigheid van splenomegalie)
- Tekenen van obstructie van de galwegen
- Lymfadenopathie en locatie van de lymfadenopathie
- Metastasen op afstand en indien deze aanwezig zijn de plaats ervan

De werkgroep is van mening dat de volgende minimumeisen ten aanzien van de gebruikte techniek bij evaluatie van HCC patiënten dienen te worden gehanteerd:

- Minimum vereisten gebruikte CT-techniek:

- ◆ 4-fasen CT-scan van de lever met intraveneus contrast, waarbij blanco fase, arteriële fase, portoveneuze fase en 'delayed' of 'equilibrium' fase.
- ◆ Reconstructie dikte axiale coupes maximaal 3 mm.
- ◆ Optioneel: reconstructies in coronale en sagittale richting
- Minimumvereisten gebruikte MRI-techniek:
  - ◆ T2-gewogen serie lever
  - ◆ Dynamische T1-gewogen series lever met intraveneus contrast, waarbij minstens blanco serie, arteriële fase, portoveneuze fase en 'delayed' of 'equilibrium' fase
  - ◆ Snededikte/index axiale coupes maximaal 3 mm
  - ◆ Optioneel:
    - ◇ DWI (diffusie gewogen) serie
    - ◇ In- en uit fase series
  - ◆ Reconstructies in coronale en sagittale richting

De werkgroep is van mening dat voor radiologische follow-up na behandeling van patiënten met HCC de volgende methode dient te worden gehanteerd: Follow-up kan zowel met CT-scan als MRI-scan gedaan worden, bij voorkeur steeds met dezelfde modaliteit en techniek.

Bij de evaluatie van tumorrespons na systemische behandeling of lokale behandeling dient niet alleen afname/toename/stabiliteit van het aantal en de grootte van de tumor(en) beoordeeld te worden, maar ook de afname/toename/stabiliteit van het deel van de tumor(en) dat aankleurt, omdat hiermee tumornecrose door de behandeling weergegeven kan worden. De beoordeling van tumorrespons berust op een combinatie van deze factoren.

## Biopsie bij verdenking HCC

### Uitgangsvraag

Welke methode van biopteren verkleint het risico op het ontstaan van metastasen door needle tract seeding bij HCC patiënten?

### Aanbevelingen:

Er wordt geadviseerd biopteren van een voor HCC verdachte nodus alleen te verrichten in centra met HCC-expertise.

Er wordt geadviseerd géén tumorbiopert van een voor HCC-verdachte nodus te verrichten tenzij:

1. Bij een cirrotische lever twee dynamische radiologische afbeeldingstechnieken geen definitief uitsluitsel geven over de diagnose;
2. Er sprake is van een suspecte focale afwijking in een niet-cirrotische lever;
3. Het biopert van belang is om tot een zinvolle besluitvorming omtrent de therapeutische strategie te komen;
4. Er deskundige pathologie expertise voorhanden is om het biopert te beoordelen. Hierbij kan het nodig zijn speciale immunohistochemische technieken te verrichten in de differentiaal diagnose tussen HCC en dysplasie (zie hoofdstuk [Pathologie](#)).

### Literatuurbespreking:

Een histologisch naaldbiopert van een voor HCC-verdachte leverlaesie is geïndiceerd bij persisterende twijfel aan de diagnose HCC na het verrichten van radiologische beeldvorming. Eén goede systematische review evalueerde de literatuur over het risico op needle tract seeding na leverbiopsie bij patiënten met een leverlaesie verdacht voor een HCC [116](#). Needle tract seeding wordt gebruikt als term voor 'entmetastasen in het biopsiekanaal of traject van de biopsie'. Silva includeerden 1 prospectieve en 7 retrospectieve studies met in totaal 1340 patiënten die een biopsie van een leverlaesie ondergingen [116](#). 26 patiënten ontwikkelden needle tract seeding in een periode met een mediaan van 17 maanden. De incidentie per individuele studie varieerde tussen 0% en 5.8%. De gepoolde resultaten tonen een totale incidentie van 0.027 patiënten met needle tract seeding per 100 patiënten die een biopsie ondergingen (95%CI 0.018-0.040). Dit kwam overeen met een incidentie van 0.009 patiënten per jaar met needle tract seeding

per 100 patiënten (95%CI 0.006-0.013). In de acht studies geïnccludeerd in de review van Silva et al. werden de patiënten met needle tract seeding behandeld met lokale excisie met vrije sectieranden en/of lokale radiotherapie. In de subgroep van patiënten die nadien definitieve leverresectie ondergingen had needle tract seeding geen impact op overleving. In de grootste studie ontwikkelden vier van de 126 patiënten (3.2%) een lokale uitzaaiing na biopsie met een Vim Silverman naald en vijf van de 329 patiënten (1.5%) na biopsie met een Trucut naald <sup>51</sup>. In een andere studie werd een 18G naald gebruikt, waarbij geen enkele van de 101 geïnccludeerde patiënten needle tract seeding ontwikkelde <sup>88</sup>. In het literatuuronderzoek werd geen enkele vergelijkende studie teruggevonden die het effect van biopteren met verschillende naalden evalueerde op het ontstaan van metastasen door needle tract seeding.

Zie hier de [evidencetabel](#).

### **Conclusies:**

Er zijn aanwijzingen dat een biopsie van een leverlaesie verdacht voor een HCC gepaard gaat met een risico op needle tract seeding van 2.7%. In een meta-analyse van geopereerde patiënten leek needle tract seeding geen effect op overleving van patiënten te hebben. **Niveau 3:** Silva 2008 <sup>116</sup>

### **Overwegingen:**

Een histologisch naaldbiopt van een voor HCC-verdachte leverlaesie is geïndiceerd bij persisterende twijfel na adequate beeldvorming tussen het bestaan van een HCC, een andere maligne aandoening (zoals een cholangiocarcinoom of metastasen van een andere primaire tumor) of een niet-maligne laesie. Gezien het risico op needle tract seeding moeten de voordelen en risico's goed tegen elkaar worden afgewogen. Voor niet-cirrotische levers stelt de EASL richtlijn (clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma) dat de pathologische diagnose is gebaseerd op de definities van de 'International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia'. Hierin wordt aanbevolen om ten aanzien van diagnostiek een biopsie te nemen van alle nodules in niet-cirrotische levers en bij cirrotische levers indien er sprake is van een onduidelijke of atypische beeldvorming.

Er kan overwogen worden om bij een interventie met radiofrequente ablatie (RFA), de interventie en het biopt in één sessie te doen. Dit lijkt de kans op uitzaaiing te verkleinen, alhoewel hier geen gerandomiseerd onderzoek naar is gedaan.

# Pathologie diagnostiek

## Uitgangsvraag

Welke prognostische factoren moeten er beschreven worden in het PA verslag van het resectiepreparaat van HCC patiënten? Wat is de toegevoegde waarde van aanvullende kleuringen van het biopt voor diagnosestelling van HCC(CB)? Wat moet er beschreven worden in het PA verslag van het biopt bij diagnosestelling HCC(CB)?

## Aanbevelingen:

Er wordt geadviseerd in de conclusie van het pathologieverslag van het resectiepreparaat van een HCC de volgende parameters te vermelden:

- tumorgrootte (de maximale diameter van de grootste nodus)
- aantal en afmetingen overige tumorhaarden en indien van toepassing aanwezigheid satelietnodi (metastasen rondom moederhaard, in diverse studies gedefinieerd als  $\leq 2$  cm in grootte en  $\leq 2$  cm afstand van de tumor, zie Roayaie 2009)
- differentiatiegraad (advies; volgens WHO 2009)
- status resectiemarge
- aan- of afwezigheid van vaso-invasieve groei
- indien aanwezig tumorruptuur

Er wordt geadviseerd in de conclusie van het pathologieverslag een beoordeling te vermelden van het omringende leverweefsel (op maximale afstand van de tumor) in termen van gradering en stadiering (ontstekingsactiviteit, mate van steatose en mate van fibrose) in relatie tot het onderliggend lijden.

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).

Voor aanvullend immunohistochemisch onderzoek in de differentiaal diagnose tussen HCC en metastasen van onbekende primaire tumoren, wordt verwezen naar de richtlijn '[Primaire tumor onbekend](#)'.

De werkgroep is van mening dat bij de verslaglegging van biopten voor diagnosestelling van HCC de volgende zaken van belang zijn:

- indien aanwezig vaso-invasieve groei vermelden.
- het vermelden van een differentiatiegraad op biopsiemateriaal wordt niet aanbevolen (sampling-probleem).
- op biopten kan eveneens het omringend leverweefsel worden beoordeeld indien dit aanwezig of separaat gebiopteerd is.

De werkgroep is van mening dat overwogen dient te worden de diagnostiek in samenspraak met gespecialiseerde centra te verrichten. Dit is van belang gezien de relatief lage incidentie van levertumoren en de complexe diagnostiek, met name in de differentiaal diagnose tussen dysplasie en HCC en ook in het licht van eventueel aanvullend onderzoek en kleuringen. Hierbij kan paneldiagnostiek worden overwogen.

## Literatuurbespreking:

In een groot aantal studies zijn de histomorfologische en immunohistochemische prognostische factoren onderzocht voor de totale en/of ziektevrije overleving bij patiënten die een resectie of levertransplantatie ondergingen voor een HCC.

Daarom werden de volgende inclusiecriteria gebruikt bij de selectie van studies voor deze richtlijn:

- studies vanaf het jaar 2000;
- studies die meer dan 400 patiënten includeerden;
- studies die een multivariate analyse uitvoerden.

Vierentwintig studies voldeden aan al deze drie criteria en worden hieronder besproken.



De representativiteit van de studiepopulaties is niet altijd even duidelijk. Bovendien was de inclusie van de patiënten slechts in een vijftal studies consecutief. De definities van de onderzochte parameters zijn in de meeste studies (rechtstreeks of indirect) wel af te leiden, maar ze zijn niet uniform. Daardoor is een goede vergelijking tussen de studies niet altijd mogelijk.

### Populatie

De grote meerderheid van deze studies werd uitgevoerd in Azië: acht studies in China [150](#) [102](#) [37](#) [152](#) [145](#) [135](#) [149](#) [74](#) [134](#), vier studies in Japan [90](#) [54](#) [115](#) [36](#), vier in Taiwan [141](#) [133](#) [67](#) [139](#) en één in Singapore [70](#). Vijf studies werden uitgevoerd door een internationale groep, waarvan vier studies dezelfde populatie betroffen [130](#) [104](#) [99](#) [66](#) en één studie vermoedelijk eveneens deels dezelfde populatie betrof [131](#). Twee studies werden uitgevoerd in de VS [94](#) [33](#).

De volgende morfologische parameters werden bestudeerd.

### Tumorgrootte

Tumorgrootte werd niet steeds op dezelfde manier gedefinieerd. Zo zijn er studies die de diameter van de grootste nodus als parameter namen [102](#) [70](#), terwijl andere studies de som van de diameter van alle nodi tezamen als parameter namen [37](#) [134](#). De meeste studies namen echter de grootste diameter van de tumor als parameter [90](#) [54](#) [130](#) [104](#) [133](#) [99](#) [134](#) of gaven geen duidelijke definitie [150](#) [141](#) [94](#) [115](#) [145](#) [33](#) [67](#) [140](#) [149](#) [36](#) [74](#). Van de 15 studies die het effect van tumorgrootte op totale overleving bestudeerden waren er slechts zes die vonden dat tumorgrootte een significante prognostische factor voor overleving was [90](#) [54](#) [37](#) [93](#) [130](#) [135](#). Daarentegen vonden vijf van de zeven studies die het effect van tumorgrootte op de ziektevrije overleving bestudeerden dat tumorgrootte hiervoor een prognostische factor was [150](#) [102](#) [37](#) [104](#) [133](#).

### Aantal nodi

Het aantal nodi werd in 19 studies als prognostische factor bestudeerd. Minagawa et al. beschouwden hierbij intrahepatische metastasen ook als HCC nodi [90](#). In drie andere studies werd het aantal nodi en intrahepatische metastasen expliciet als afzonderlijke parameters beschouwd [115](#) [36](#) [73](#). In acht van de 14 studies die het effect van het aantal nodi op totale overleving bestudeerden werd het aantal nodi als prognostische factor aangetoond [88](#) [54](#) [37](#) [94](#) [130](#) [115](#) [33](#) [67](#). In drie van de zes studies die het effect van het aantal nodi op de ziektevrije overleving bestudeerden, was dit een significante prognostische factor [102](#) [37](#) [104](#).

### Tumorsatellieten

De aanwezigheid van dochternodi of tumorsatellieten bleek een prognostische factor voor ziektevrije overleving in twee van de vier studies die dit onderzochten [150](#) [133](#). In geen enkele van deze vier studies bleek dit echter een prognostische factor voor totale overleving. In twee studies bleek de aanwezigheid van intrahepatische metastasen een prognostische factor voor recidiefvrije overleving [36](#) [74](#). In één van twee andere studies was dit bovendien een prognostische factor voor totale overleving [115](#).

### Differentiatiegraad

Slechts in een minderheid van de 17 studies die tumordifferentiatie bestudeerden werd dit als prognostische factor onderzocht. Meestal werd hierbij de Edmondson gradering gebruikt. In vier van de 12 studies die dit onderzochten was tumordifferentiatie een prognostische factor voor totale overleving [90](#) [37](#) [152](#) [33](#). In één van de drie studies die hiernaar keken was differentiatie een prognostische factor voor ziektevrije overleving [37](#).

In twee andere studies werd cytonucleaire graad als prognostische parameter beschreven [104](#) [66](#).

### Vaatinvasie

Vaatinvasie wordt niet steeds op dezelfde manier gedefinieerd. Sommige studies onderzochten microvasculaire invasie [66](#) [70](#) [133](#) [94](#), anderen macrovasculaire invasie [134](#), weer andere beiden [37](#) [130](#) [104](#) [99](#) [67](#). Vijf studies onderzochten specifiek invasie van de vena hepatica [90](#) [54](#) [102](#) [149](#) of de vena porta [90](#) [54](#) [114](#) [102](#) [147](#). In één studie wordt lymfovasculaire invasie als parameter onderzocht [33](#). Andere studies geven geen duidelijke definitie van vaatinvasie [151](#) [36](#) [141](#) [152](#) [145](#) [140](#). Ongeacht de definitie wordt in de overgrote meerderheid van deze studies vaatinvasie als prognostische factor voor totale en/of ziektevrije overleving gezien.

### Resectiemarge

In slechts drie van de zeven studies die dat onderzochten bleek de resectiemarge een prognostische factor voor totale overleving [54](#) [67](#) [134](#). In geen enkele studie bleek dit een prognostische factor voor ziektevrije

overleving.

### Fibreuus tumorkapsel

De aanwezigheid van een fibreuus tumorkapsel werd in 11 studies bestudeerd. In slechts twee van de zeven studies die het effect van de aanwezigheid van een fibreuus tumorkapsel op totale overleving bestudeerden, werd dit als prognostische factor aangetoond [136](#) [149](#). De aanwezigheid van een fibreuus tumorkapsel werd wel als prognostische factor aangeduid voor ziektevrije overleving in drie van de vijf studies die dit onderzochten [102](#) [37](#) [149](#).

### Lokalisatie

De lokalisatie van de tumor (één leverkwab, twee leverkwabben) werd in acht studies onderzocht. Slechts in één van de zes studies die dit onderzochten bleek de lokalisatie een prognostische factor voor totale overleving [149](#). In twee van de vier studies die dit onderzochten was de lokalisatie een prognostische factor voor ziektevrije overleving [149](#) [133](#).

In twee studies werd het aantal betrokken segmenten als prognostische factor voor totale en/of ziektevrije overleving beschreven [90](#) [54](#). Andere prognostisch ongunstige parameters waren galweginvasie [90](#), extrahepatische metastasen [54](#) en invasie van aangrenzend weefsel [70](#) [67](#).

### Andere factoren met betrekking tot de tumorkarakteristieken

Het volgende morfologische kenmerk bleek ook een prognostische factor voor totale en/of ziektevrije overleving:

- tumorruptuur (1 van 2 studies) [67](#)

De onderstaande morfologische kenmerken bleken geen prognostische factoren voor totale en/of ziektevrije overleving:

- septumvorming [54](#)
- lymfeklierinvasie [37](#) [134](#)
- gewicht van het resectiestuk [141](#)
- graad van necrose [104](#) [145](#) [66](#)
- DNA-ploidie [67](#)
- mitose activiteit [66](#)
- tumorarchitectuur (microtrabeculair, macrotrabeculair, compact, acinair) [66](#)
- groei interface (sinusoidaal, vervangend, pseudocapsulair, capsulair) [66](#).

Er zijn verschillende stadiëringssystemen beschreven en in studies met elkaar vergeleken, o.a. de Japanse TNM classificatie en de AJCC/UICC TNM classificatie (zesde editie) [90](#) [131](#). Hieruit komt geen eenduidig beeld naar voren welk systeem het beste onderscheidend vermogen heeft om de prognose van de patiënt te voorspellen. De UICC TNM classificatie is voor het laatst herzien in 2009 [119](#).

### Histologie niet-tumorale lever

De histologie van de niet door de tumor aangedane lever bleek in een groot aantal studies een prognostische factor voor totale overleving (zeven van de 11 studies) [90](#) [94](#) [130](#) [115](#) [70](#) [98](#) en/of ziektevrije overleving (drie van de vier studies) [101](#) [141](#) [133](#). In de meeste studies werd een vergelijkbare classificatie voor leverschade gebruikt (normaal, hepatitis, fibrose, cirrose).

Als aanvullende parameter in het niet door tumor aangetaste leverdeel bleek ook aanwezigheid van steatose (één studie) een prognostische factor voor totale en/of ziektevrije overleving [140](#).

Zie hier de [evidencetabel](#).

### **Conclusies:**

Er zijn aanwijzingen dat de volgende morfologische kenmerken van het resectiepreparaat van de lever, prognostische factoren zijn voor totale en/of ziektevrije overleving:

- tumorgrootte
- differentiatiegraad
- aantal nodi en/of satelliethaarden
- vaatinvastie

- resectiemarge
- tumorlokalisatie / aantal betrokken segmenten
- de aanwezigheid van een fibreus kapsel
- galweginvasie
- tumorruptuur
- invasie van aangrenzend weefsel
- extrahepatische metastasen
- histologie van de niet door tumor aangedane lever

**Niveau 3:** C: Zie [literatuurbeschrijving](#)

**Overwegingen:**

Zoals aangegeven in de EASL richtlijn, kan worden overwogen aanvullende kleuringen te doen voor de detectie van progenitorcel karakteristieken, zoals keratine 19 [35](#). In diverse studies is keratine 19 positiviteit geassocieerd met een slechtere prognose [34](#) [62](#). Op basis van onze literatuurstudie met de gehanteerde inclusiecriteria (n> 400) kwamen immunohistochemische markers in het algemeen en progenitorcel markers in het bijzonder niet als prognostisch significant naar voren. Dit kan worden verklaard doordat in deze studies alleen kleinere patiëntengroepen werden onderzocht.

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 [10](#), EASL-richtlijn [35](#) [International Consensus Group 2009] [31](#) [30](#) [13](#).

# Behandeling

## Uitgangsvraag

Welke lokale behandeling wordt aanbevolen bij HCC patiënten die niet in aanmerking komen voor chirurgische resectie? Wat is de plaats van stereotactische radiotherapiebehandeling bij HCC patiënten?

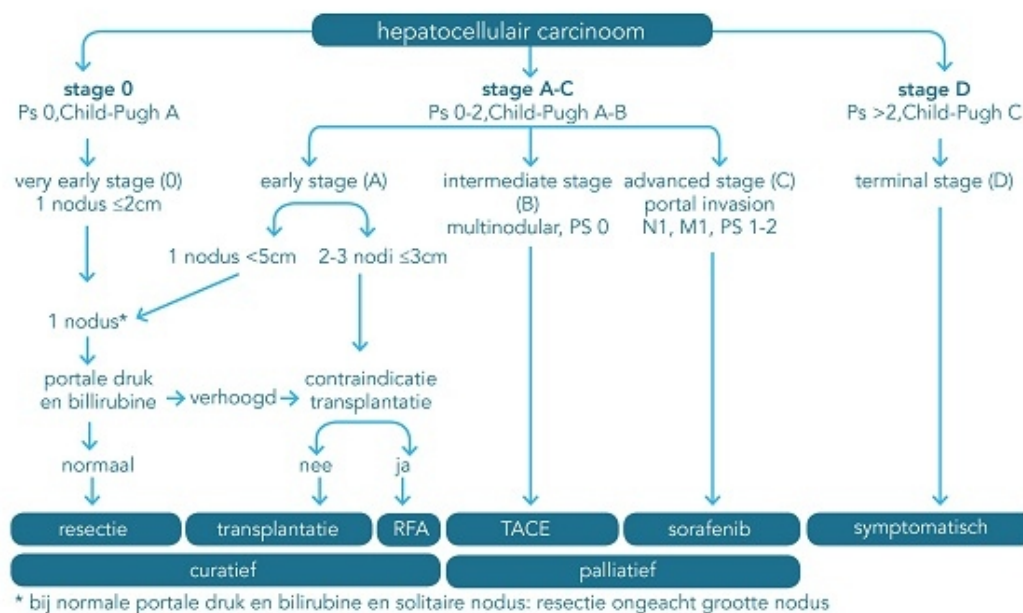
## Aanbevelingen:

Partiële hepatectomie en levertransplantatie waren tot voor kort de enige twee potentieel curatieve behandelingsmodaliteiten voor patiënten met een HCC. In deze richtlijn wordt niet verder ingegaan op leverresectie en transplantatie. Zeer summier samengevat gelden voor patiënten met een HCC in een niet-cirrotische lever de algemene principes en voorwaarden voor het uitvoeren van leverresecties. Deze patiëntenzorg alsmede de ingreep valt in de categorie "hoog-complex, laag-volume" en dient als zodanig in een expertise centrum uitgevoerd te worden. Dit geldt in nog sterkere mate voor een HCC in een cirrotische lever. Het BCLC schema wordt hierbij gevolgd. Een gedegen hepatologische evaluatie evenals een precieze tumorstadiëring is van het grootste belang om tot de juiste keuze van de uit te voeren behandeling te komen. In het algemeen kan men stellen dat bij patiënten met maximaal Child Pugh A score, in afwezigheid van portale hypertensie een resectie met acceptabel lage morbiditeit en mortaliteit kan worden uitgevoerd. Voor de indicatiestelling en wijze van selectie voor levertransplantatie wordt verwezen naar het LOL(Landelijk Overleg Levertransplantatie)-protocol. Dit protocol is te raadplegen via de volgende link:

[http://www.mdl.nl/uploads/240/846/Levertransplantatie\\_Protocol\\_indicatiestelling\\_en\\_selectie\\_maart\\_2011.pdf](http://www.mdl.nl/uploads/240/846/Levertransplantatie_Protocol_indicatiestelling_en_selectie_maart_2011.pdf).

## Selectie van patiënten voor chirurgische en niet-chirurgische behandeling

Patiënten met een HCC met Child-Pugh A-B (bij voorkeur < 8) levercirrose (tabel 1) en een ECOG performance status van 0-2 (tabel 2) komen in aanmerking voor (niet) chirurgische behandeling <sup>10</sup>, zie figuur 1. Het bespreken van een patiënt in een multidisciplinair teamverband is daarbij noodzakelijk.



Figuur 1

Child-Pugh status, zie tabel 1; PS: Performance status, zie tabel 2.

Tabel 1. Child Pugh Status

Measure	1 point	2 points	3 points
Total bilirubin, $\mu\text{mol/l}$	<34 (	34-50	>50
Serum albumin, g/l	>35	28-35	<28
PT INR	<1.7	1.7-2.3	> 2.3
Ascites	None	Mild	Moderate to Severe

Hepatic encephalopathy	None	Grade I-II (or suppressed with medication)	Grade III-IV (or refractory)
------------------------	------	--	------------------------------

Tabel 2. ECOG Performance Status <sup>96</sup>

ECOG PERFORMANCE STATUS *	
Grade	ECOG
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair
5	Dead

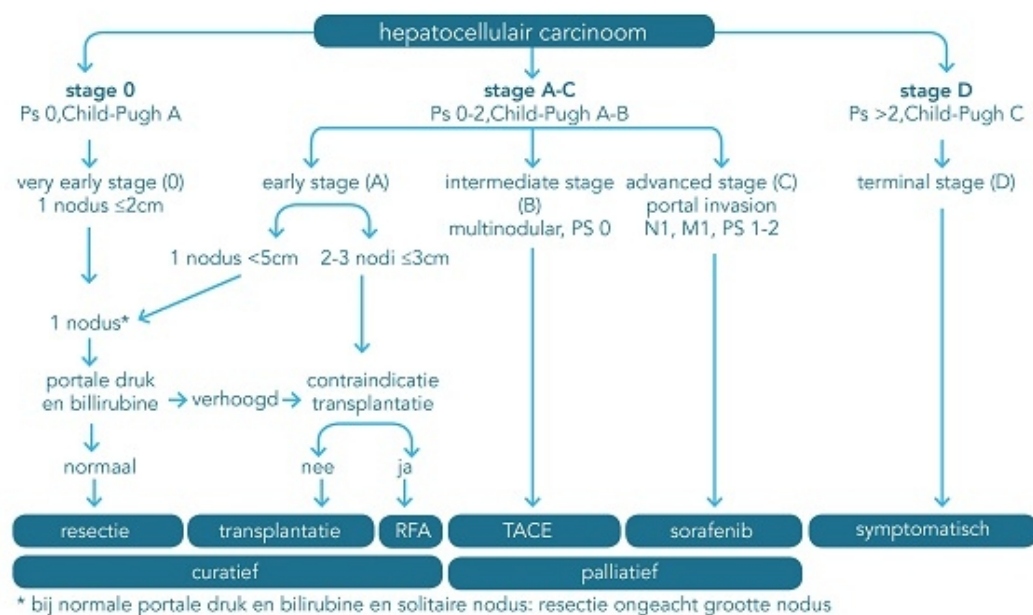
Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

## Radiofrequentie ablatie (RFA)

### Aanbevelingen:

Bij de behandeling van geselecteerde patiënten met HCC < vijf cm die niet in aanmerking komen voor een chirurgische resectie of transplantatie dient behandeling met RFA de eerste keus te zijn.

Bij kleine HCC's dient er enkel in uitzonderlijke gevallen (contra-indicatie voor RFA) gekozen te worden voor behandeling met percutane alcoholinjectie.



### Literatuurbespreking:

Een groot aantal systematische reviews evalueerde de effectiviteit van radiofrequentie ablatie (RFA) bij patiënten met een HCC die niet in aanmerking kwamen voor transplantatie of chirurgische resectie. Sommige hiervan bevatten gedateerde informatie <sup>77</sup> en/of zijn van onvoldoende kwaliteit <sup>123</sup> <sup>8</sup> en worden dan ook buiten beschouwing gelaten. Vijf systematische reviews van goede methodologische kwaliteit vormen de basis voor de tekst hieronder.

### RFA versus percutane alcoholinjectie (PEI)

In vier systematische reviews <sup>20</sup> <sup>98</sup> <sup>41</sup> <sup>127</sup> werd een meta-analyse gedaan van vijf gerandomiseerde studies <sup>69</sup> <sup>71</sup> <sup>72</sup> <sup>114</sup> <sup>11</sup> die RFA vergeleken met percutane alcoholinjectie (PEI). De totale 3-jaars overleving was

significant beter na behandeling met RFA (OR 0.48, 95%CI 0.34-0.67,  $p < 0.001$ ) <sup>20</sup>. De ziektevrije 3-jaars overleving was eveneens significant beter na RFA (OR 2.72, 95%CI 1.54-4.79) <sup>98</sup>, en varieerde tussen 37% en 43% na RFA en tussen 17% en 21% na PEI <sup>127</sup>. Ook het risico op lokaal recidief was significant lager na RFA (OR 0.29, 95%CI 0.18-0.47) <sup>98</sup>. Er werd geen significant verschil gevonden voor complicaties van de behandeling (OR 1.21, 95%CI 0.89-1.63,  $p = 0.22$ ) <sup>41</sup>.

Germani voerde ook subanalyses naar het effect van de tumorgrootte op het resultaat van de behandeling <sup>41</sup>. Totale overleving na RFA was significant beter dan na PEI voor tumoren groter dan 2 cm (OR 0.41, 95%CI 0.20-0.86,  $p = 0.02$ ), maar niet in geval van kleinere tumoren (OR 0.63, 95%CI 0.27-1.49,  $p = 0.29$ ). Ook het risico op lokaal recidief was significant lager na RFA voor tumoren groter dan 2 cm (OR 0.35, 95%CI 0.15-0.71,  $p = 0.005$ ), maar niet voor kleinere tumoren (OR 0.43, 95%CI 0.12-1.51,  $p = 0.19$ ).

Na deze reviews werd nog een zesde gerandomiseerde studie gepubliceerd die RFA vergeleek met PEI <sup>44</sup>. In deze studie werd 285 patiënten met een HCC nodus van hoogstens drie cm gerandomiseerd tussen RFA (N=142) en PEI (N=143). Er werd geen overlevingsvoordeel gevonden met RFA (HR 0.81, 95%CI 0.46-1.39,  $p = 0.45$ ). De totale 5-jaars overleving bedroeg 70% na RFA en 68% na PEI. Het percentage lokale recidieven was significant lager na RFA (na 5 jaar: 11.7% vs. 12.8%,  $p = 0.043$ ). Ernstige complicaties verschilden niet significant tussen beide interventies (0.9% na RFA vs. 1.9% na PEI). Een belangrijke methodologische tekortkoming van deze studie is dat 14 patiënten die gerandomiseerd werden voor RFA behandeld werden met PEI en uitgesloten werden uit de analyse.

#### RFA versus percutane azijnzuurinjectie (PAI)

Germani et al <sup>41</sup> vonden één gerandomiseerde studie die RFA vergeleek met percutane azijnzuurinjectie (PAI) <sup>72</sup>. Daarnaast voerden zij een indirecte meta-analyse uit van enerzijds de vijf studies die RFA vergeleken met PEI en anderzijds van twee studies die PEI vergeleken met PAI <sup>41</sup>. Zowel de directe (OR 0.62, 95%CI 0.25-1.52) als indirecte vergelijking (OR 1.32, 95%CI 0.25-6.99) toonde geen significant overlevingsverschil.

RFA resulteerde wel in significant minder recidieven ter plaatse van de ablatieplek (directe vergelijking: OR 0.36, 95%CI 0.15-0.85; indirecte vergelijking: OR 0.21, 95%CI 0.08-0.57). Er werd geen significant verschil in complicaties gevonden tussen de verschillende behandelingsmethoden (OR 0.97, 95%CI 0.46-2.02,  $p = 0.93$ ) <sup>41</sup>.

#### **Conclusies:**

Het is aangetoond dat bij de totale groep van patiënten met een irresectabel HCC radiofrequentie ablatie leidt tot een significant betere totale en ziektevrije overleving dan percutane alcoholinjectione.

**Niveau 1:** A1 Cho 2009 <sup>20</sup>; Orlando 2009 <sup>97</sup>; Germani 2010 <sup>41</sup>; Tiong 2011 <sup>127</sup>

Het is aannemelijk dat het overlevingsvoordeel van radiofrequentie ablatie ten opzichte van percutane alcoholinjectione vooral geldt voor patiënten met een HCC groter dan 2 cm.

**Niveau 2:** B Germani 2010 <sup>127</sup>

Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten met een HCC radiofrequentie ablatie en percutane azijnzuurinjectione leiden tot een vergelijkbare overleving, maar dat radiofrequentie ablatie leidt tot significant minder recidieven ter plaatse van de ablatieplek.

**Niveau 3:** B Lin 2005 <sup>72</sup>

#### **Overwegingen:**

In de praktijk wordt percutane azijnzuurinjectione (PAI) voor behandeling van HCC in Nederland niet of nauwelijks toegepast. De kosten van PEI behandeling zijn aanzienlijk lager dan die van ablatie.

## **HCC s binnen Milaan criteria**

#### **Aanbevelingen:**

De werkgroep is van mening dat er geen eenduidige aanbeveling kan worden gegeven over de plaats van lokale ablatie versus partiële leverresectie bij de behandeling van patiënten met kleine resectabele HCC's (< 3 cm).

Er kan overwogen worden om bij patiënten met een klein HCC (< 3 cm) RFA toe te passen.

#### **Literatuurbespreking:**

In vier gerandomiseerde studies werden lokaal ablatieve methoden vergeleken met resectie bij patiënten

met kleine, resectabele HCC's (binnen de zogenaamde Milaan Criteria) [79](#) [52](#) [17](#) [53](#). Eén van deze studies is in het Chinees met alleen de beschikbaarheid van een Engelstalig abstract. Drie van deze vier gerandomiseerde trials lieten geen significant verschil in overleving zien tussen resectie en ablatie [79](#) [52](#) [17](#). Eén studie liet een betere survival zien in de groep die een partiële leverresectie onderging in vergelijking met RFA [53](#). De 5-jaars overleving tussen deze groepen was respectievelijk 75.65% versus 54.78%. Alle vier studies lieten zien dat de lokaal ablatieve methode minder morbiditeit gaf dan resectie.

In de studies waarvan een Engelstalig artikel beschikbaar is, zijn door ons belangrijke (methodologische) tekortkomingen geconstateerd. In de studie van Chen werden slechts kleine aantallen patiënten geïnccludeerd zonder poweranalyse [17](#). Bij Huang was de nulhypothese dat er een verschil van recidief zou zijn van 10% per jaar [52](#). Hierop is de powerberekening verricht. Als gevolg van de resulterende kleine aantallen was het verschil in 5-jaars overleving tussen resectie en ablatie van respectievelijk 81.8% versus 46% niet significant.

Ook in de meest recente, grote studie van Huang, die een overlevingsvoordeel voor resectie liet zien, waren duidelijke tekortkomingen [53](#). In deze studie was er sprake van een hoog percentage "lost to follow up" in de resectiegroep (15.6%), er was geen sprake van een uniforme RFA methode en er was sprake van een inclusie van tumoren tot 5 cm. Ten slotte moet opgemerkt worden dat alle studies voornamelijk patiënten met hepatitis B betroffen, die geschikt waren voor chirurgische resectie. De resultaten kunnen daarom niet zonder meer naar de totale groep van patiënten met HCC geëxtrapoleerd worden.

### Conclusies:

Er bestaan geen goede studies over de waarde van lokale ablatie versus partiële leverresectie bij patiënten met kleine resectabele HCC's (< 3cm).

### Overwegingen:

Primair moet bepaald worden of levertransplantatie mogelijk is. Waarbij naar het LOL(Landelijk Overleg Levertransplantatie)-protocol voor indicatiestelling en selectie voor levertransplantatie wordt verwezen. Dit protocol is te raadplegen via de volgende link:

[http://www.mdl.nl/uploads/240/846/Levertransplantatie\\_Protocol\\_indicatiestelling\\_en\\_selectie\\_maart\\_2011.pdf](http://www.mdl.nl/uploads/240/846/Levertransplantatie_Protocol_indicatiestelling_en_selectie_maart_2011.pdf).

Het is van belang dat er zeer laagdrempelig en voorafgaand aan ingrepen met een levercentrum overlegd wordt. Het is aangetoond dat lokale ablatie gepaard gaat met minder complicaties dan resectie bij patiënten met kleine resectabele HCC's [79](#) [52](#) [17](#).

Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten met kleine HCC's (< 3 cm) lange overleving kan worden bereikt met lokale ablatie [79](#) [52](#) [17](#).

## HCC s binnen/buiten Milaan criteria

### Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat er geen eenduidige aanbeveling kan worden gegeven over de plaats van lokale ablatie versus partiële leverresectie bij de behandeling van patiënten met resectabele HCC's binnen de Milaan criteria.

Bij gecompromitteerde leverfunctie en/of wanneer om andere redenen resectie niet mogelijk is, dient (RFA) (eventueel Percutane Ethanol Injectie (PEI)) overwogen te worden. Op voorwaarde dat er sprake is van  $\leq 3$  tumorhaarden met een maximale diameter van 5 cm, mits de Child Pugh score niet hoger dan zeven is.

### Literatuurbespreking:

In de systematische review van Tiong worden enkel observationele studies besproken die RFA vergeleken met resectie bij patiënten met HCC [127](#). In deze studies is sprake van bias doordat RFA vaak werd toegepast als alternatieve behandeling bij patiënten die geen resectie konden ondergaan. Acht studies includeerden enkel patiënten die binnen de Milaan criteria vielen. Geen enkele van deze acht studies vond een significant verschil in totale overleving. Patiënten behandeld met resectie hadden wel een significant lager aantal lokaal recidief en een betere ziektevrije overleving (mediane vijfjaars ziektevrije overleving: 17-25% na RFA vs. 22-38% na resectie) [127](#).

Acht studies includeerden uitsluitend patiënten die buiten de Milaan criteria vielen [127](#). Deze studies omvatten sterk heterogene studiepopulaties. Hoewel de suggestie wordt gewekt dat overleving na resectie beter is dan na ablatie, zijn de patiënten populaties te heterogeen om een conclusie te trekken.

### Conclusies:

Het is aannemelijk dat resectie en ablatie bij patiënten met HCC binnen de Milaan criteria tot een vergelijkbare overleving leidt. Bij patiënten die niet aan de Milaan criteria voldoen zijn er onvoldoende data

die een conclusie rechtvaardigen.

Bij patiënten met een HCC binnen de Milaan criteria met een matig gecompromitteerde leverfunctie (verhoogd bilirubine, tekenen van portale hypertensie, maar Child Pugh classificatie < 8) is radiofrequentie ablatie de behandeling van voorkeur.

**Niveau 3:** B Tiong 2011 <sup>127</sup>

#### **Overwegingen:**

Hoewel er geen harde evidentie bestaat voor een vergelijkbare effectiviteit van resectie en ablatie van een beperkt HCC, gaat ablatie met aanzienlijk minder complicaties gepaard. Om die reden dient ablatie sterk overwogen te worden indien resectie met een verwachte hoge morbiditeit gepaard zal gaan. Dit geldt met name voor patiënten met een gecompromitteerde leverfunctie of patiënten die om andere redenen een hoog risico op complicaties hebben na een partiële leverresectie (bijvoorbeeld co-morbiditeit).

### **RFA vs. LITT**

#### **Aanbevelingen:**

Er wordt geadviseerd om bij patiënten met een irresectabel HCC de voorkeur te geven aan radiofrequentie ablatie boven laser geïnduceerde thermotherapie.

#### **Literatuurbespreking:**

In de studie van Tiong <sup>127</sup> werd één gerandomiseerde studie gevonden die RFA vergeleek met LITT bij patiënten met één HCC-haard van maximaal vier cm of maximaal drie HCC-haarden van maximaal drie cm <sup>38</sup>. Er werden geen significante verschillen gevonden in totale of ziektevrije overleving. Een subanalyse toonde aan dat patiënten met een Child-Pugh A (HR 0.18, p=0.017) en HCC-haarden van maximaal 2,5 cm (HR 0.18, p=0.018) een betere overleving hadden na RFA.

#### **Conclusies:**

Er zijn aanwijzingen dat radiofrequentie ablatie en laser geïnduceerde thermotherapie van patiënten met een irresectabel HCC leiden tot een vergelijkbare overleving. Patiënten met een Child-Pugh A en HCC haarden van maximaal 2,5 cm lijken een betere overleving te hebben met radiofrequentie ablatie.

**Niveau 3:** B Ferrari 2007 <sup>38</sup>

#### **Overwegingen:**

Er is beperkte ervaring opgedaan met laser geïnduceerde thermotherapie in vergelijking met radiofrequentie ablatie.

### **RFA vs. MWA**

#### **Aanbevelingen:**

Er wordt geadviseerd om bij de behandeling van patiënten met HCC de voorkeur te geven aan RFA boven microwave coagulatie therapie (MWA).

#### **Literatuurbespreking:**

Tiong et al. vonden drie observationele studies die RFA vergeleken met MWA <sup>127</sup>. In twee studies werden geen significante verschillen gevonden in totale en ziektevrije overleving. In de derde studie was totale overleving significant beter na RFA (4-jaars overleving 70% vs. 39%, p=0.018).

#### **Conclusies:**

Er zijn geen goede vergelijkende studies over de vergelijkbaarheid van RFA versus MWA.

#### **Overwegingen:**

De rol van microwave coagulatie therapie (MWA) is onvoldoende onderzocht en dient eerst uitgezocht te worden in een gerandomiseerde studie met RFA als controle.



## Transarteriële chemo-embolisatie (TACE)

### Aanbevelingen:

#### TACE versus placebo

Voor de locoregionale behandeling van HCC bij patiënten met intermediate stage disease wordt transarteriële chemo-embolisatie (TACE) geadviseerd.

#### TACE versus RFA

De werkgroep is van mening dat bij een HCC groter dan vijf cm en intermediate stage disease transarteriële chemo-embolisatie (TACE) als behandeling overwogen kan worden.

#### TACE en PEI versus PEI alleen

Er kan geen aanbeveling gegeven worden.

#### Transarteriële chemo-embolisatie met drug eluting beads (DEB-TACE)

Er wordt geadviseerd om bij patiënten met een niet-resectabel HCC en een indicatie voor TACE te kiezen voor TACE met *drug-eluting beads* gezien het geringere aantal bijwerkingen ten opzichte van conventionele TACE.

#### TACE gecombineerd met RFA

De werkgroep is van mening dat het in de praktijk in geselecteerde gevallen mogelijk is om goede lokale tumorcontrole te verkrijgen door een combinatie van TACE en radiofrequentie ablatie te gebruiken (bijvoorbeeld door met TACE een HCC te verkleinen zodat deze binnen de behandelgrootte voor RFA valt).

### Literatuurbespreking:

Voor transarteriële chemo-embolisatie (TACE) werden verscheidene systematische reviews gevonden die de effectiviteit ervan evalueerden bij patiënten met een HCC die niet in aanmerking kwamen voor een chirurgische resectie of transplantatie. Sommige hiervan bevatten gedateerde informatie <sup>77</sup> en/of zijn van onvoldoende kwaliteit <sup>84 85 102</sup> en worden dan ook verder buiten beschouwing gelaten.

#### TACE versus placebo

Eén Cochrane review evalueerde de effectiviteit van TACE of transarteriële embolisatie (TAE) ten opzichte van hetzij nep-behandeling ('sham'), hetzij placebo hetzij geen behandeling <sup>97</sup>. Zes studies vergeleken TACE met een controlebehandeling, terwijl drie trials TAE evalueerden. De totale mortaliteit verschilde niet significant tussen TACE (HR 0.79, 95%CI 0.58-1.06) of TAE (HR 0.94, 95%CI 0.62-1.42) en de controlebehandeling, ook niet wanneer enkel de studies met de beste methodologische kwaliteit beschouwd werden.

Het resultaat van deze Cochrane review komt echter niet overeen met de resultaten van twee eerdere reviews. In deze reviews werd de effectiviteit van TACE ten opzichte van geen behandeling geëvalueerd <sup>12 75</sup>. De conclusie was, dat TACE leidt tot een significant betere 2-jaars overleving: respectievelijk OR: 0.54, 95%CI: 0.53-0.98, P= 0.015 <sup>12</sup> en OR: 0.53, 95%CI: 0.32-0.89, P=.017 <sup>75</sup>. De verklaring van deze discrepantie is, dat de Cochrane review 3 studies bevat die in de eerdere reviews geëxcludeerd waren of ten tijde van de eerdere reviews nog niet gepubliceerd waren <sup>3 32 100</sup>. Twee van deze studies bestaan uit afwijkende patiëntenpopulaties ten opzichte van de meeste TACE-studies waarin intermediate disease behandeld wordt en bevatten een overrepresentatie van early disease <sup>3</sup> of advanced disease <sup>32</sup>. In de studie van Pelletier is een kortere minimum follow-up dan in de andere reviews aangehouden <sup>99</sup>.

#### TACE versus RFA

TACE werd met RFA vergeleken in een gerandomiseerde studie <sup>146</sup>. In totaal werden 78 patiënten met een niet-resectabel HCC gerandomiseerd voor RFA (N=12), TACE (N=11), RFA gecombineerd met TACE (N=24) of RFA gecombineerd met TACE en Lentinan (een schimmelextract) (N=31). De tumordiameters varieerden van 5.2 tot 10.1 cm. De gemiddelde totale overleving was significant beter in de groep behandeld met Lentinan, maar verschilde niet significant tussen de RFA (18.8 maanden) en TACE groep (14.9 maanden). De totale 1-jaars overleving bedroeg 57.6% in de RFA groep versus 53.2% in de TACE groep.

Deze studie had belangrijke methodologische beperkingen. Niet alleen waren de patiëntengroepen klein, maar was er ook geen duidelijkheid over de blindering van de toewijzing van de behandelarm.

### TACE en PEI versus PEI alleen

Door Wang werden twee kleine gerandomiseerde studies gevonden die de toegevoegde waarde van TACE aan PEI evalueerden <sup>135</sup>. In totaal werden 45 patiënten toegewezen aan de combinatie van TACE en PEI en 46 patiënten aan PEI alleen. In één studie was de tumordiameter maximaal drie cm, in de andere studie bedroeg de gemiddelde tumordiameter meer dan vijf cm. De toevoeging van TACE aan PEI resulteerde in een significant betere 1-jaars (OR 7.65, 95%CI 1.72-34.06, p=0.008) en 2-jaars overleving (OR 6.50, 95%CI 1.08-39.25, p=0.04) ten opzichte van PEI alleen. De 3-jaars overleving verschilde niet significant (OR 2.50, 95%CI 0.97-6.45, p=0.06).

Een derde kleine studie randomiseerde 30 patiënten met maximum drie HCC laesies van tussen twee en vier cm diameter voor de combinatie van TACE en PEI (N=16) of PEI alleen (N=14) <sup>92</sup>. Noch de gemiddelde totale overleving (TACE + PEI: 42.4 maanden; PEI: 57.2 maanden), noch de gemiddelde tumorvrije overleving (22.9 versus 16.7 maanden) verschilden significant. Lokale recidieven traden significant minder op na behandeling met TACE en PEI (7.6% versus 42.9%, p=0.024).

### Transarteriële chemo-embolisatie met drug eluting beads (DEB-TACE)

Een alternatief voor de klassieke TACE-behandeling is TACE met zogenaamde *drug-eluting beads* (DEB). Twee gerandomiseerde studies rapporteerden overlevingscijfers voor behandeling met DEB-TACE. In de studie van Malagari werden 84 patiënten met HCC ten gevolge van een hepatitis-gerelateerde cirrose die niet in aanmerking kwamen voor resectie of RFA, gerandomiseerd voor DEB-TACE (N=41) of embolisatie (N=43) <sup>83</sup>. Totale overleving verschilde niet significant tussen beide behandelgroepen (1-jaars overleving: 85.3% na DEB-TACE versus 86.0% na embolisatie). Na een jaar waren er wel meer recidieven in de groep die behandeld werd met embolisatie (78.3% versus 45.7%, p=0.01).

Sacco et al. randomiseerden 67 patiënten met HCC naar klassieke TACE (N=34) of DEB-TACE (N=33) <sup>108</sup>. Ook zij vonden geen significant verschil in totale overleving (2-jaars overleving: 83.6% na klassieke TACE versus 86.8% na DEB-TACE, p=0.96). Ook de 2-jaars progressievrije overleving (80.1% versus 82.5%, p=0.64) en recidievrije overleving (37.4% versus 42.4%, p=0.99) verschilden niet significant.

### TACE gecombineerd met RFA

Wang et al. vonden in totaal vijf studies die de combinatie van TACE en RFA evalueerden <sup>135</sup>. Eén studie die combinatietherapie vergeleek met TACE alleen was echter pseudo-gerandomiseerd en wordt hier buiten beschouwing gelaten <sup>136</sup>. Een andere studie werd teruggetrokken wegens de verdenking op vervalste gegevens <sup>18</sup>. Deze studie werd dan ook terecht uitgesloten in de meta-analyse van Wang et al.

Van de drie overblijvende gerandomiseerde studies vergeleek één studie combinatietherapie met TACE alleen <sup>146</sup>. Zoals hierboven besproken werden 78 patiënten met een niet-resectabel HCC gerandomiseerd naar RFA (N=12), TACE (N=11), RFA en TACE (N=24) of RFA, TACE en Lentinan (N=31). De gemiddelde totale overleving was significant beter in de groep behandeld met Lentinan, maar verschilde niet significant tussen de combinatiegroep (21.9 maanden) en TACE groep (14.9 maanden). De totale 1-jaars overleving bedroeg 68.3% in de combinatiegroep versus 53.2% in de TACE groep.

Drie gerandomiseerde studies, waaronder de studie van Yang et al., vergeleken combinatietherapie met RFA alleen <sup>1 113 146</sup>. Eén studie werd alleen als abstract gepubliceerd <sup>1</sup>. Meta-analyse van deze drie studies toonde alleen een significant verschil voor de 2-jaars overleving ten voordele van combinatietherapie (OR 7.19, 95%CI 1.24-41.90, p=0.03). De 1-jaars (OR 1.11, 95%CI 0.39-4.08) en 3-jaars overleving (OR 1.38, 95%CI 0.56-3.43) verschilden niet significant <sup>135</sup>.

Na publicatie van de meta-analyse van Wang et al. werd nog een vierde kleine studie gepubliceerd die de combinatie van TACE en RFA vergeleek met RFA alleen. Morimoto et al. randomiseerden 37 patiënten met een niet-resectabel solitair HCC van 3.1 - 5 cm <sup>93</sup>. Ook zij vonden geen significant verschil in totale overleving (3-jaars overleving: 93% na RFA en TACE versus 80% na RFA alleen).

## **Conclusies:**

### TACE versus placebo

Er zijn aanwijzingen dat transarteriële chemo-embolisatie in vergelijking met placebo, nep-behandeling of geen behandeling leidt tot een betere totale overleving bij patiënten met een intermediate stage HCC.

**Niveau 3:** B Camma 2002 <sup>12</sup>; Llovet 2003 <sup>75</sup>

### TACE versus RFA

Op grond van de literatuur is er geen conclusie mogelijk over de waarde van TACE versus RFA bij HCC.

### TACE en PEI versus PEI alleen

Over het effect van de toevoeging van transarteriële chemo-embolisatie (TACE) aan percutane alcoholinjectie (PEI) op overleving van patiënten met HCC bestaan tegenstrijdige resultaten. Een conclusie is dan ook niet mogelijk.

**Niveau 2:** B Wang 2010 <sup>135</sup>; Mizuki 2010 <sup>91</sup>

### Transarteriële chemo-embolisatie met drug eluting beads (DEB-TACE)

Er zijn aanwijzingen dat transarteriële chemo-embolisatie (TACE) met *drug-eluting beads* niet leidt tot een betere overleving dan klassieke transarteriële chemo-embolisatie bij patiënten met een niet-resectabel HCC.

**Niveau 3:** B Sacco 2011 <sup>108</sup>

### TACE gecombineerd met RFA

Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten met een HCC groter dan vijf cm de combinatie van transarteriële chemo-embolisatie (TACE) en radiofrequentie ablatie niet leidt tot een betere overleving dan TACE alleen.

**Niveau 3:** Yang 2008 <sup>146</sup>

Het is aannemelijk dat bij patiënten met een HCC de combinatie van transarteriële chemo-embolisatie (TACE) en radiofrequentie ablatie niet leidt tot een betere overleving dan radiofrequentie alleen.

**Niveau 2:** Wang 2010 <sup>135</sup>; Morimoto 2010 <sup>93</sup>

### **Overwegingen:**

#### TACE versus placebo

De Cochrane review van Oliveri laat geen overlevingsvoordeel bij met TACE behandelde patiënten zien. Echter omdat hierin studies met afwijkende patiëntenpopulaties en korte follow-up opgenomen zijn en omdat eerdere reviews wel een overlevingsvoordeel voor TACE lieten zien wordt geconcludeerd, dat er aanwijzingen zijn, dat TACE een overlevingsvoordeel (2-jaars overleving) heeft bij patiënten met intermediate stage HCC.

#### TACE versus RFA

In de praktijk is het vaak niet goed mogelijk om bij een HCC groter dan vijf cm een complete ablatie met RFA te verkrijgen en er wordt daarom vaak voor TACE als primaire behandeling gekozen. De keuze van de techniek hangt verder ook af van het aantal, de grootte en de lokatie van de HCC's, waarbij RFA de eerste keuze is bij een beperkt aantal kleine laesies met gunstige ligging. Wanneer dit niet mogelijk is zal voor TACE gekozen worden.

#### TACE en PEI versus PEI alleen

In de praktijk is de percutane alcoholinjectie vrijwel geheel door RFA vervangen en daarom zal de combinatiebehandeling transarteriële chemo-embolisatie en percutane alcoholinjectie zelden toegepast worden.

#### Transarteriële chemo-embolisatie met drug eluting beads (DEB-TACE)

Transarteriële chemo-embolisatie (TACE) met *drug-eluting beads* is duurder. Op grond van het gunstige veiligheidsprofiel en geringere aantal bijwerkingen kan er toch voor TACE met *drug-eluting beads* (DEB-TACE) gekozen worden <sup>65</sup>.

#### TACE gecombineerd met RFA

Hoewel niet aangetoond is dat transarteriële chemo-embolisatie (TACE) en radiofrequentie ablatie (RFA) leiden tot een betere overleving dan RFA alleen, is het in de praktijk soms wel mogelijk om goede lokale tumorcontrole te verkrijgen door een combinatie van TACE en radiofrequentie ablatie te gebruiken.

## **Systemische antitumorale behandeling**

### **Uitgangsvraag**

Welke systemische therapie wordt aanbevolen bij HCC patiënten?

### **Aanbevelingen:**

De werkgroep is van mening dat, gezien de lage incidentie van de HCC in Nederland, de (systemische)

behandeling dient te worden gecentraliseerd en deze zoveel mogelijk in studieverband dient plaats te vinden.

Voor patiënten met een HCC, Child-Pugh A levercirrose en BCLC stadium B, die progressief zijn na eerdere locoregionale therapie en voor wie deze locoregionale therapie niet meer mogelijk is, is sorafenib de standaard als systemische behandeling wordt overwogen.

Voor patiënten met een HCC, Child Pugh A levercirrose en BCLC stadium C, is sorafenib de standaard als systemische behandeling wordt overwogen.

De werkgroep is van mening dat, gezien de onbekende meerwaarde van sorafenib voor patiënten met gevorderd HCC en Child-Pugh B levercirrose, de behandeling van deze patiënten alleen in studieverband dient plaats te vinden.

### Literatuurbespreking:

Tot voor kort was er geen effectieve systemische therapie beschikbaar voor patiënten met hepatocellulair carcinoom [76](#) [151](#). Sorafenib, een multikinase remmer, is recent in vier gerandomiseerde studies vergeleken met placebo bij patiënten met een gevorderd hepatocellulair carcinoom en gecompenseerd leverlijden [76](#) [19](#) [2](#) [62](#).

Zhang voerden een meta-analyse uit van drie van deze studies [151](#). In deze studies werden in totaal 496 patiënten gerandomiseerd voor sorafenib en 428 voor placebo [76](#) [19](#) [2](#). Deze patiënten waren niet eerder behandeld met systemische therapie. Behandeling met sorafenib leidde tot een significant langere overleving (HR 0.66, 95%CI 0.55-0.78). De mediane overleving in de sorafenib-groep varieerde tussen 6.5 en 13.7 maanden, en in de placebo-groep tussen 4.2 en 7.9 maanden. Het absolute verschil in mediane overleving tussen de sorafenib- en placebogroep varieerde tussen 2.3 en 7.2 maanden. De tijd tot progressie was significant langer onder behandeling met sorafenib (HR 0.58, 95%CI 0.49-0.69). De belangrijkste bijwerking van sorafenib was het hand-voet-syndroom (OR 13.43, 95%CI 3.53-71.47). Ook diarree trad frequenter op na sorafenib, hoewel niet significant (OR 2.41, 95%CI 0.99-5.88).

In de vierde gerandomiseerde studie werden 458 patiënten met een niet-resectabel hepatocellulair carcinoom dat werd behandeld met TACE, gerandomiseerd tussen adjuvante behandeling met sorafenib (N=229) of met placebo (N=229) [63](#). Adjuvante behandeling met sorafenib na TACE verbetert de overleving niet (HR 1.06, 95%CI 0.69-1.64) ten opzichte van placebo. De 2-jaars overleving bedroeg 72.1% in de sorafenib-groep versus 73.8% in de placebo-groep. De progressievrije overleving na 6 maanden bedroeg 45.7% in de sorafenib-groep versus 33.5% in de placebo-groep.

Zie hier de [evidencetabel](#).

### Conclusies:

Het is aangetoond dat behandeling met sorafenib leidt tot een betere overleving ten opzichte van een placebo bij patiënten met HCC, Child Pugh A levercirrose en BCLC stadium C en bij patiënten met HCC, Child-Pugh A levercirrose en BCLC stadium B, die progressief zijn na eerdere locoregionale therapie en voor wie deze locoregionale therapie niet meer mogelijk is.

**Niveau 1:** A1 Zhang 2010 [151](#)

Er zijn geen aanwijzingen dat behandeling met sorafenib in aansluiting op een toegepaste TACE leidt tot een betere overleving dan een placebo behandeling.

**Niveau 2:** B Kudo 2011 [63](#)

### Overwegingen:

Gezien het weinig frequent voorkomen van hepatocellulair carcinoom in Nederland verdient het de voorkeur de (systemische) behandeling te centraliseren en deze zoveel mogelijk in studieverband te laten plaatsvinden.

Omdat in de besproken fase III studies [76](#) [19](#) voornamelijk patiënten met Child Pugh A behandeld zijn, kan geen uitspraak gedaan worden over de meerwaarde van sorafenib voor patiënten met gevorderd HCC en Child-Pugh B levercirrose. Daarom wordt geadviseerd de behandeling van deze patiënten alleen in studieverband plaats te laten vinden.

Er is een grote variatie tussen patiënten wat betreft blootstelling aan sorafenib bij een standaard dosering van 800 mg per dag. Hiermee zou rekening moeten worden gehouden. Er is behoefte aan prospectieve farmacokinetische studies om de optimalisatie van de dosering bij de individuele patiënt mogelijk te maken.

## Innovatieve behandeling

### Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

## Stereotactische Radiotherapie

### Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat de behandeling van stereotactische radiotherapie voor patiënten met een hepatocellulair carcinoom in studieverband een optie kan zijn.

### Literatuurbespreking:

#### Gecontroleerde studies

Geen enkele gerandomiseerde studie vergeleek stereotactische radiotherapie (SBRT) met een andere behandeling of met afwachtend beleid bij patiënten met HCC.

Eén prospectieve gecontroleerde studie met een klein aantal geïncludeerde patiënten vergeleek SBRT met 3D-conforme radiotherapie (3DCRT) bij patiënten met een niet-resectabel HCC en tumortrombus in de vena porta [73](#). In deze studie was de behandeling gericht op de portale trombus. Een respons (compleet of partieel) werd bereikt in 75% van de patiënten behandeld met SBRT en in 83% van de patiënten behandeld met 3DCRT ( $p=0.75$ ). De mediane overleving van de 14 evalueerbare patiënten bedroeg 6.0 maanden in de SBRT groep versus 6.7 maanden in de 3DCRT groep ( $p=0.911$ ).

#### Case series

In totaal rapporteerden 14 case series gegevens over overleving en respons in 341 patiënten met HCC [4](#) [147](#) [64](#) [112](#) [129](#) [78](#) [21](#) [16](#) [124](#) [89](#) [47](#) [55](#) [117](#) [111](#). Andolino et al. includeerden alle patiënten van Cardenes et al. [14](#) en Price et al. [101](#) en deze 2 studies worden dan ook niet apart beschreven.

De reeksen bestudeerden zeer heterogene populaties qua leeftijd, tumor diameters, en aanwezigheid van vasculair invasie. Het percentage patiënten met Child-Pugh klasse A cirrose varieerde van 60% tot 100%. Deze heterogene populaties maken een vergelijking van de resultaten bijzonder moeilijk.

De totale (complete en partiële) response rate varieerde tussen de 45% [16](#) en 86% [64](#) [78](#). De 1-jaars overleving varieerde tussen 48% en 93%. Drie reeksen rapporteerden een 3-jaars overleving die varieerde tussen 28% en 59% [64](#) [112](#) [15](#). Drie andere studies rapporteerden een 1-jaars ziektevrije overleving die varieerde tussen 65% en 78% [147](#) [21](#) [54](#).

Toxiciteit werd niet steeds volgens hetzelfde systeem geëvalueerd, wat een globaal overzicht moeilijk maakt. De belangrijkste bijwerking was gestoorde leverbiochemie (0-26%). Andere bijwerkingen waren hypoalbuminemie (0-12%), thrombocytopenie (0-24%) en een gestegen INR (0-7%). Geen enkele patiënt met Child-Pugh A kregen ernstige bijwerkingen, terwijl dit wel bij patiënten met Child-Pugh B cirrose het geval was [4](#) [16](#) [89](#). De te verwachten toxiciteit is in deze groep blijkbaar ernstiger vanwege de slechtere leverfunctie. Specifieke voorschriften en extra zorg zijn daarom in deze patiëntengroep geboden.

Zie hier de [evidencetabel](#).

### Conclusies:

De werkgroep is van mening dat de beschikbare literatuur het niet toelaat om tot een algemene conclusie te komen over de rol van stereotactische radiotherapie (SBRT) bij patiënten met een HCC.

**Niveau 4:** mening van deskundige

Er zijn aanwijzingen dat stereotactische radiotherapie een hoge kans op (complete of partiële) response geeft.

**Niveau 3:** C Andolino 2011 [4](#); Goyal 2010 [47](#); Shin 2010 [117](#); Sanuki-Fujimoto 2010 [110](#); Louis 2010 [78](#); Seo 2010 [112](#); Kwon 2010 [64](#); Choi 2006 [21](#)

### Overwegingen:

Patiënten die behandeld zijn met stereotactische radiotherapie (SBRT) hebben een kans op (complete en partiële) respons die in de meeste series boven 63% ligt. Op grond van de literatuur is er meer steun voor de behandeling met SBRT bij patiënten met cirrose Child-Pugh A dan Child-Pugh B cirrose. Bij patiënten

met Child-Pugh A cirrose is er een beperkte kans op toxiciteit. De toxiciteit voor patiënten met cirrose Child-Pugh B is hoger. Gerandomiseerde studies die SBRT vergelijken met andere behandelopties zijn in ontwikkeling.

## Yttrium-90 radio-embolisatie (90Y-RE)

### Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat Yttrium-90 radio-embolisatie bij voorkeur uitgevoerd moet worden in een onderzoeksetting en alleen verricht dient te worden bij patiënten met Child-Pugh A-B (<8).

### Literatuurbespreking:

Intra-arteriële Yttrium-90 radio-embolisatie (90Y-RE) is een nieuwe behandeling voor patiënten met een intermediate stage HCC. Studies waarin patiënten met HCC worden behandeld met radio-embolisatie rapporteren een mediane overleving van 20.1-25.9 maanden <sup>109</sup>. De potentiële voordelen van de behandeling bij een intermediate stage HCC ten opzichte van TACE, voor de uitkomstmaten totale overleving en kwaliteit van leven, zijn nog niet vastgesteld. Evenals bij TACE moet radio-embolisatie worden uitgevoerd bij patiënten met Child-Pugh A-B (<8). Er zijn geen resultaten uit gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek beschikbaar die 90Y-RE vergelijken met TACE of 90Y-RE of met de beste ondersteunende behandeling.

# Nacontrole en nazorg

## Literatuurbespreking:

In de praktijk worden de begrippen nacontrole, nazorg en follow-up niet altijd duidelijk van elkaar onderscheiden. In het rapport van de Gezondheidsraad 'Nacontrole in de oncologie' worden de begrippen nazorg en nacontrole gedefinieerd <sup>42</sup>. *Nazorg* is een essentieel onderdeel van de individuele patiëntenzorg na behandeling voor kanker. Het behelst drie elementen:

1. Voorlichting, begeleiding, ingaan op klachten en symptomen, signaleren van directe of late effecten van ziekte en behandeling en aandacht voor sociale gevolgen.
2. Detectie van nieuwe manifestaties van de primair behandelde kanker of nieuwe daarmee geassocieerde maligniteiten.
3. Evaluatie van het medisch handelen en de gevolgen daarvan.

Nazorg is ook voorzorg. Fysieke en psychosociale gevolgen van kanker en de behandeling daarvan kunnen reeds direct na diagnose en tijdens behandeling optreden. Tijdige behandeling van klachten door vroegsignalering startend direct na diagnose kan ziektelast verminderen en erger voorkomen. Het initiatief voor een contact kan zowel uitgaan van de arts als van de patiënt. Nazorg heeft als eerste doel om ziektelast te beperken door verbetering van de kwaliteit van leven en verlenging van de levensduur. In dit hoofdstuk worden de drie elementen van nazorg gehanteerd, zoals gedefinieerd door de Gezondheidsraad.

*Nacontrole* is gedefinieerd als de programmatische aanpak van nazorg, die bestaat uit terugkerende contacten tussen de patiënt en zijn behandelaren en die verband houdt met de behandelde vorm van kanker.

Dit hoofdstuk is gebaseerd op de richtlijnen [Herstel na Kanker](#), [Detecteren behoefte psychosociale zorg](#) en [Oncologische revalidatie](#).

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

## Gevolgen en aanpak eerste jaar

### Aanbevelingen:

#### Vroege gevolgen vragen aanpak

De vroege gevolgen van kanker (zowel fysiek als psychosociaal) vergen een systematische aanpak. Deze bestaat uit:

- informeren van de patiënt over de mogelijke klachten en behandelingen via zelfmanagement en professionele zorg
- regelmatig signaleren van de vroege gevolgen van kanker met behulp van (gevalideerde) signaleringsinstrumenten, startend vanaf diagnose
- behandelen van de vroege gevolgen en verwijzen op indicatie

#### Heroverweging na één jaar en informatie over late gevolgen

Verken één jaar na afronding van de primaire kankerbehandeling de resterende gevolgen van (de behandeling van) kanker en de behoefte aan nazorg, en sluit het nazorgtraject zo mogelijk af. Zo nodig kan dit leiden tot een deelscenario voor nazorg of tot verwijzing.

Geef bij het afsluiten van de nazorg de patiënt en zijn huisarts goede voorlichting en instructie over mogelijke late gevolgen en hoe daarmee om te gaan. Informeer de patiënt bij welke zorgverlener hij bij het optreden van klachten terecht kan en neem dit op in het nazorgplan.

Zorg voor overdracht naar de huisarts.

### Individueel nazorgplan

Geadviseerd wordt om voor elke patiënt een individueel nazorgplan te maken dat is afgestemd op zijn restklachten en behoeften.

Het nazorgplan wordt ingezet, tenminste op de volgende momenten:

- bij ontslag uit het ziekenhuis
- bij de afronding van de primaire kankerbehandeling
- bij heroverweging van de nazorg één jaar na afronding van de behandeling
- indien wijzigingen optreden in de medisch en/of psychosociale situatie van de patiënt
- andere momenten van heroverweging van de nazorg

Geadviseerd wordt om het nazorgplan van de patiënt op te nemen in elektronische databases en dossiers en te gebruiken voor interdisciplinaire overdracht, o.a. naar de huisarts.

### **Literatuurbespreking:**

#### Ziekte en behandeling hebben grote gevolgen

De Gezondheidsraad <sup>42</sup> concludeert dat veel patiënten, na een in opzet curatieve behandeling voor kanker, met klachten kampen. Deze klachten kunnen beperkt dan wel uitgebreid zijn, zowel van lichamelijke als psychische aard zijn, en vroeg dan wel later optreden. 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.

Hier valt te denken aan een verpleegkundig specialist of een gespecialiseerd verpleegkundige. Zij/hij heeft meer tijd en aandacht voor de hier genoemde factoren dan de specialist en kan daarmee de specialist ondersteunen.

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 <sup>122</sup>.

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](#)').

#### Late gevolgen

Late gevolgen zijn die gevolgen die nog niet bestaan, of althans nog geen klachten geven, bij het einde van de behandeling. Zolang onduidelijk is of de detectie van deze late gevolgen in een asymptomatische fase voor de patiënt gezondheidswinst oplevert, bestaat er onvoldoende rechtvaardiging om alle patiënten langdurig onder controle te houden. Het is van belang de patiënt en zijn huisarts goede voorlichting en instructie over mogelijke late gevolgen te geven en hoe daarmee om te gaan. De patiënt moet geïnformeerd worden bij welke zorgverlener hij bij het optreden van deze klachten terecht kan. Er zijn geen late gevolgen bekend na de behandeling van patiënten met een HCC. Patiënten behandeld in verband met een HCC en met een cirrose hebben wel een verhoogde kans op een verminderde leverfunctie door de cirrose. Hierbij zijn dezelfde symptomen te signaleren als bij leverfalen.

#### Signalering

Nazorg begint met het systematisch signaleren van klachten. Een basisset van klachtensignalering dient bij elke patiënt standaard toegepast te worden. In de richtlijn '[Detecteren van behoefte aan psychosociale zorg](#)' wordt een signaleringsinstrument ([de Lastmeter](#)) aanbevolen. Aanvullend kunnen signalerings- en



diagnostische instrumenten worden ingezet voor specifieke klachten. Voor deze instrumenten wordt verwezen naar de richtlijn '[Oncologische revalidatie](#)'.

### Zelfmanagement

Veel nazorg is zelfzorg door de patiënt. Zorgprofessionals 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 gebrekkig. Zorgverleners kunnen de besluitvorming van patiënten ondersteunen door het gebruik van nazorgplannen <sup>155</sup>. Een voorbeeld nazorgplan HCC waarin ook verwijzingen naar betrouwbare bronnen voor informatie zijn vermeld is opgenomen in de bijlagen (zie [bijlage 14](#)). Bij de patiëntenvereniging kan men terecht voor informatie, lotgenotencontact en belangenbehartiging. De patiëntenvereniging voor HCC is 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 <sup>27</sup>. Denk hierbij onder andere aan stop-met-roken interventies.

### 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 kanker](#)'. In de richtlijn '[Algemene voedings- en dieetbehandeling](#)' is aandacht voor slechte eetlust, misselijkheid/braken, en gewichtsverlies. De symptomen van leverfalen dienen door een ervaren hepatoloog behandeld te worden. De richtlijn '[Jeuk](#)' [IKNL 2010] kan 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. De blauwdruk '[Kanker en Werk](#)' geeft aanbevelingen voor arbeidsreïntegratie.

### Heroverweging na één jaar

Gemiddeld genomen nemen algemene klachten en klachten van distress af in de loop van één tot twee jaar <sup>157 156</sup>. Het advies is dan ook om één jaar na afronding van de primaire kankerbehandeling de systematiek van signalering en nazorg ten aanzien van restklachten te heroverwegen en zo mogelijk af te sluiten. Zo nodig kan dit leiden tot een deelscenario voor nazorg of tot verwijzing.

### Individueel nazorgplan

Het advies van de Gezondheidsraad is om na afloop van de kankerbehandeling voor elke patiënt een nazorgplan te maken, dat ter beschikking komt van de patiënt, de huisarts en andere betrokken partijen. Het nazorgplan bevat op zijn minst informatie over lichamelijke en psychosociale gevolgen van ziekte en behandeling, over de wenselijkheid en inrichting van de nazorg, het moment van heroverweging en over blijvende aandachtspunten. Het individuele nazorgplan is tumorspecifiek gemaakt voor HCC en is opgenomen in de bijlagen (zie [bijlage 14](#)).

Een herziening van het nazorgplan is nodig indien nieuwe gegevens bekend zijn over de (late) gevolgen van kanker en als zich nieuwe zorgvragen voordoen. Bijvoorbeeld het moment van heroverweging van de nazorg, een jaar na afronding van de primaire behandeling. Als vervolgens de nazorg wordt afgesloten, wordt aanvullende informatie in het nazorgplan opgenomen: mogelijk specifieke late gevolgen van de behandeling, signalen die aanleiding moeten zijn om een arts te raadplegen en de afspraken over de coördinatie en taakverdeling tussen hulpverleners. Het standaard opnemen van nazorgplannen van patiënten in elektronische databases en dossiers biedt een goede mogelijkheid voor monitoring van zorgpatronen, evaluatie van kwaliteit en beleidsontwikkeling <sup>158</sup>.

## **Detectie nieuwe kankermanifestaties**

### **Aanbevelingen:**

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 is dan in een later stadium als er klachten ontstaan. De detectie moet worden uitgevoerd in een programmatische aanpak (zie [tabel 1](#)).

Pas uitgewerkte en beschikbare programma's van vroege detectie in het individuele nazorgplan toe.

Informeer de patiënt over de mogelijkheden en beperkingen van vroege detectie van nieuwe manifestaties van HCC. Eerlijkheid over de beperkingen van het opsporen verdient de voorkeur boven het zinloos opsporen van onbehandelbare ziekte. Het voorkomt valse hoop en gaat onnodige medicalisering tegen.

### Literatuurbespreking:

#### Vroege detectie niet altijd zinvol

Voor een aantal tumoren is duidelijk dat vroege detectie, ook na vele jaren, winst in duur of kwaliteit van leven kan opleveren <sup>59 80</sup>. Het vermoeden bestaat echter dat in andere gevallen de huidige vorm van vroege detectie niet effectief is, de kwaliteit van leven kan verminderen en de ziektelast kan verhogen <sup>107</sup>.

#### 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. 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, dit vergroot de kans op overleving. Alleen als de index tumor gepaard ging met een verhoogd alfa-FoetoProteïne (AFP) kan AFP ook in de follow-up gebruikt worden ter detectie van recidief ziekte. Er is geen evidence wat het beste follow-up schema na bijvoorbeeld TACE, RFA of operatie is.

Een voorbeeld van een veel gebruikt schema voor follow-up is weergegeven in tabel 1. Voor vroeg detectie van het HCC wordt geadviseerd, zoals weergegeven in tabel 1 iedere drie maanden het alfa-FoetoProteïne (AFP) te bepalen indien deze bij de eerste manifestatie van het HCC verhoogd was. Daarnaast wordt geadviseerd ieder half jaar een CT-scan te verrichten.

Na vijf jaar kan de detectie voor patiënten met een cirrose hervat worden zoals aanbevolen in hoofdstuk [Surveillance](#). Voor patiënten zonder cirrose kan de detectie beëindigd worden.

**Tabel 1. Detectie van nieuwe manifestaties van HCC**

maanden	Serum AFP-bepalen*	CT-verrichten
3	X	
6	X	X
9	X	
12	X	X

\*AFP bepaling alleen indien de index tumor AFP positief was.

#### Patiëntpreferenties

De resultaten van studies naar patiëntenpreferenties 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 <sup>48 60</sup>.

#### 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. Eerlijkheid over de beperkingen verdient de voorkeur boven het zinloos opsporen van onbehandelbare ziekte. Het voorkomt valse hoop en gaat onnodige medicalisering tegen. Er is een handreiking voor oncologische professionals beschikbaar voor het voorlichten van patiënten over de nazorg.

## Evaluatie medisch handelen

### **Aanbevelingen:**

De kwaliteit van de medische zorg kan geëvalueerd worden onder voorwaarden en met expliciete voorlichting en toestemming van de patiënt.

De effectiviteit en kwaliteit van de oncologische zorg kan samen met de wetenschappelijke verenigingen en andere betrokken partijen op systematische wijze geëvalueerd worden.

Overweeg bij de verbetering van de nazorg een herinrichting van het gehele oncologische zorgproces met het oog op doelmatigheid.

### **Literatuurbespreking:**

Het rapport van de Gezondheidsraad [2007] beschrijft dat de evaluatie van de medische zorg vaak wordt genoemd als doelstelling van nazorg. Deze doelstelling komt de individuele patiënt slechts indirect ten goede. De kwaliteit van de medische zorg kan geëvalueerd worden onder voorwaarden. De richtlijn '[Herstel na kanker](#)' beveelt aan dat indien de nazorg benut wordt voor de evaluatie van het medisch handelen, dit enkel met expliciete voorlichting en informed consent van de patiënt kan gebeuren. Daarbij wordt voor de evaluatie van het medisch handelen een systematische aanpak aanbevolen. Effectiviteit en kwaliteit van de oncologische zorg kan systematisch geëvalueerd worden samen met de wetenschappelijke verenigingen, betrokken partijen en beschikbare databases. Indicatoren om de kwaliteit van kankerzorg te toetsen en te verbeteren dienen op landelijk niveau gemaakt te worden.

### **Literatuurbespreking**

De Gezondheidsraad <sup>42</sup> stelt dat er in de oncologische nazorg kansen zijn voor meer doelmatigheid door taakherschikking te combineren met een verandering in inrichting van het zorgproces. Dit betekent het zorgproces inrichten naar de behoeften van de patiënten, multidisciplinair, als samenhangend geheel van zorg en met als belangrijk principe het zelfmanagement. Een transmurale ketenbenadering lijkt een goede optie.

# Organisatie van zorg

## Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

## Diagnostische fase

### Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

## Diagnostische fase bij verdenking maligniteit

### Literatuurbespreking:

De diagnostiek van een patiënt die een voor maligniteit verdachte levertumor heeft, dient te worden uitgevoerd door een multidisciplinaire leverwerkgroep (lwg).

De leverwerkgroep heeft minimaal eenmaal per week een multidisciplinair overleg (MDO). De bespreking wordt genoteerd met een besluitenlijst per patiënt. De besluitenlijst maakt onderdeel uit van het medisch dossier van de patiënt.

Tijdens het MDO worden de diagnostische bevindingen gezamenlijk besproken. Aanwezig zijn minimaal:

- MDL-arts
- hepatobiliair chirurg
- (interventie)radioloog
- internist-oncoloog
- patholoog
- radiotherapeut (facultatief)
- verpleegkundig specialist
- nucleair geneeskundige (facultatief)

Het doel van het MDO in deze fase is:

- Het opstellen van een zo goed mogelijk behandelplan en harmonisatie van de begeleiding van de patiënt in geval er sprake is van een maligne levertumor.
- Het opstellen van het beleid in geval er onzekerheid is over de diagnose: bepalen of er nog nadere diagnostiek noodzakelijk is of dat met grote zekerheid gezamenlijk vastgesteld kan worden dat het geen maligniteit betreft.

## Diagnostische fase bij focale afwijking in de lever

### Literatuurbespreking:

De diagnostiek en begeleiding van patiënten met een focale afwijking in de lever dient plaats te vinden door leden van de leverwerkgroep. De behandeling en begeleiding van patiënten bij wie een maligne levertumor is vastgesteld, wordt ook uitgevoerd door ditzelfde team.

Dit team bestaat tenminste uit een:

- MDL-arts,
- chirurg,

- radioloog,
- patholoog,
- radiotherapeut (facultatief),
- internist-oncoloog,
- verpleegkundig specialist.

De diagnostiek van een voor maligniteit verdachte focale afwijking in de lever dient bij voorkeur plaats te vinden op een polikliniek met een beperkte wachttijd (maximaal 7 werkdagen). Deze polikliniek is op een dergelijke wijze georganiseerd, dat alle diagnostische onderzoeken (anamnese, onderzoek, lab, onderzoek, eerste revisie elders verricht beeldmateriaal, aanvullend beeldvormend onderzoek) op één dag kunnen worden uitgevoerd.

In alle gevallen geldt, dat het aantal bezoeken aan deze polikliniek tot een minimum beperkt dient te blijven. Vaak kan na de wekelijkse MDO vergadering 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.

De leverwerkgroep heeft wekelijks een multidisciplinair overleg (MDO). Tijdens dit overleg worden de diagnostische bevindingen gezamenlijk besproken. Hierbij dient de verpleegkundig specialist structureel aanwezig te zijn. De werkgroep is van mening dat de aanwezigheid van een verpleegkundig specialist levertumoren bijdraagt aan de kwaliteit van functioneren van de leverwerkgroep.

Het doel van het overleg 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.

### **Begeleiding**

De diagnose *maligniteit* dient op professionele wijze door de hoofdbehandelaar aan de patiënt te worden verteld. Het verdient aanbeveling om patiënten een naaste mee te laten nemen, wanneer de uitslagen besproken worden. Hierna wordt een gesprek met de verpleegkundig specialist aangeboden. Deze geeft tijdens dit gesprek voorlichting, steun en begeleiding bij het nemen van een beslissing over de behandeling. Tijdens een tweede gesprek met de hoofdbehandelaar, eventueel in aanwezigheid van de verpleegkundig specialist, wordt met de patiënt tot het uiteindelijke behandelbeleid besloten. 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.

### **Structurele bereikbaarheid**

Conform de 'Wet op de Geneeskundige BehandelingsOvereenkomst' 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 is complex, in het bijzonder voor patiënten die tijdens het traject multidisciplinaire zorg behoeven, zoals in geval van een gecombineerde behandeling door MDL-arts, interventie radioloog en chirurg. Als voorbeeld zou kunnen gelden een patiënt met cirrose en hepatitis B die antiviraal behandeld wordt door de MDL-arts, een venaporta embolisatie krijgt bij de interventieradioloog in aanloop naar een gedeeltelijke leverresectie door de chirurg. Dit betreft niet alleen de organisatie maar ook de daadwerkelijke begeleiding van de patiënt. 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.

## Behandelfase

### Literatuurbespreking:

De werkgroep adviseert de organisatie van zorg rond de operatieve behandeling zo in te richten, dat:

- Herhaaldelijk mondeling voorlichting gegeven wordt
- Voorlichting gegeven wordt die op de fase van behandeling toegesneden is
- De (mondelijke) voorlichting met schriftelijke informatie en/ of een website wordt ondersteund.

De keuze van 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 worden bij de overwegingen betrokken. Veelal kunnen de leverspecifieke factoren uitgedrukt worden in de MELD ([Model for End-Stage Liver Disease](#)) score en de [Child-Pugh score](#). De integratie van de leverfunctie met de karakteristieken van de primaire levertumor(en) komt tot uiting in de BCLC classificatie. Het verhoogde risico op een tweede primaire tumor bij een sterk belaste familieanamnese moet, indien van toepassing, met de patiënt besproken worden. In geval van nieuw gevonden virale hepatitis is er aandacht voor zo mogelijk antivirale behandeling van de patiënt en screening en vaccinatie van de gezinsleden. Voorlichting is een essentieel onderdeel van de behandeling. 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. Een zorggids levertumoren kan ervoor zorgen dat met dezelfde eenduidige ondersteunende informatie gewerkt wordt. Het is van belang patiënten te wijzen op gezond beweeg- en voedingsgedrag, maar ook op risicofactoren die gezondheidsproblemen kunnen veroorzaken of verergeren (roken, overgewicht).

## Nazorgfase

### Literatuurbespreking:

#### Ketenzorg

De werkgroep adviseert voor elke patiënt door de verpleegkundige specialist een individueel [nazorgplan](#) te maken, dat ter beschikking komt van de patiënt, de huisarts en andere betrokken partijen.

In iedere fase van en na de behandeling 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 de leverwerkgroep afgesproken worden. De verpleegkundig specialist werkt conform de functieomschrijving en de daarbij behorende bevoegdheden als zelfstandig beroepsbeoefenaar, waarbij de medisch specialist die de hoofdbehandelaar is in het nazorgtraject, haar eerste aanspreekpunt is.

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 familiair HCC, cirrose, ascites of antivirale behandeling worden door de MDL-arts vervolgd.

#### Nazorginterventies

- Met name in het eerste jaar moet aandacht zijn voor psychosociale begeleiding.
- Werkhervatting dient bespreekbaar te worden gemaakt en te worden gestimuleerd.
- Artsen en verpleegkundig specialist dienen op de hoogte te zijn van verwijsmogelijkheden voor psycho-oncologische zorg, sociale steungroepen/lotgenotencontact en revalidatieprogramma's.

- Patiënten die hiervan gebruik willen maken dienen hierover te worden geïnformeerd.

#### Duur van de nazorg

De duur van de nazorg dient in overleg tussen arts en patiënt te worden bepaald. Er dient te worden afgesproken wie de contactpersoon blijft en dit dient ook aan de huisarts te worden doorgegeven.

#### Ketenzorg en individueel nazorgplan

Ketenzorg is het samenhangend geheel van zorginspanningen dat door verschillende zorgaanbieders onder een herkenbare regiefunctie wordt geleverd, waarbij het cliëntproces centraal staat en waarbij zoveel mogelijk aansluiting wordt gezocht met diens omgeving. Er wordt een sluitende keten gevormd van diagnostiek, behandeling en begeleiding, maar ook van preventie, vroeg opsporen en selfassessment. Het is een pleidooi voor het aanstellen van een regiefunctionaris om te zorgen voor een goed gecoördineerd vangnet, het individueel nazorgplan <sup>42</sup> [IGZ 2009].

Het [individueel nazorgplan](#) bevat op zijn minst informatie over:

- lichamelijke en psychosociale gevolgen van ziekte en behandeling,
- de wenselijkheid en inrichting van de nazorg
- het moment van heroverweging en blijvende aandachtspunten
- mogelijk late gevolgen van de behandeling
- signalen die aanleiding moeten zijn om een arts te raadplegen en
- afspraken over coördinatie en taakverdeling tussen hulpverleners

Met het nazorgplan is goede overdracht naar de meer integrale zorg mogelijk [Institute of Medicine 2005]. Aanvullende hulpprogramma's zijn te vinden op [www.oncoline.nl/oncologische-revalidatie](http://www.oncoline.nl/oncologische-revalidatie), <http://www.herstellenbalans.nl/> en [www.oncoline.nl/herstel-na-kanker](http://www.oncoline.nl/herstel-na-kanker). Het verdient aanbeveling terugkeer naar werk bespreekbaar te maken en in de behandeldoelen te integreren, zoals in de blauwdruk Kanker en Werk wordt beschreven.

#### Zorg na afronden nazorg in het ziekenhuis

De duur van de nazorg in het ziekenhuis dient in overleg tussen arts en patiënt te worden bepaald. 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. Des te meer, omdat de patiënt na afsluiting van de controles het contact met de behandelaars in het ziekenhuis verliest en patiënt en huisarts niet altijd weten wat de gevolgen op lange termijn zijn van de kanker en de behandeling [KWF 2011]. Bij afronding van de nazorg in het ziekenhuis dient afgesproken te worden wie de contactpersoon blijft, dit moet worden doorgegeven aan de huisarts.

# TNM classificatie

## Aanbevelingen:

Primary tumor (T)

TX Primary tumor cannot be assessed

T0 No evidence of primary tumor

T1 Solitary tumor without vascular invasion

T2 Solitary tumor with vascular invasion or multiple tumors, none > 5 cm

T3a Multiple tumors > 5 cm

T3b Single tumor or multiple tumors of any size involving a major branch of the portal or hepatic vein

T4 Tumor(s) with direct invasion of adjacent organs other than gallbladder or with visceral peritoneum

Regional lymph nodes (N)

NX Regional lymph nodes cannot be assessed

N0 No regional lymph node metastasis

N1 Regional lymph node metastasis

Distant metastasis (M)

M0 No distant metastasis

M1 Distant metastasis

Stage	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3a	N0	M0
IIIB	T3b	N0	M0
IIIC	T4	N0	M0
IVA	Any T	N1	M0
IVB	Any T	Any N	M1

## Literatuurbespreking:



# Samenvatting

## Literatuurbespreking:

Van de richtlijn bestaat een samenvattingskaartje welke u kunt [bekijken](#) en bestellen op [iknl.nl](http://iknl.nl).

## Referenties

### 1 - Aikata H

Aikata H, Shirakawa H, Takaki S, et al. Radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization for small hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2006; 4.

### 2 - Abou-Alfa GK

Abou-Alfa GK, Johnson P, Knox JJ, Capanu M, Davidenko I, Lacava J, et al. Doxorubicin plus sorafenib vs doxorubicin alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a randomized trial. *JAMA* 2010; 304(19): 2154-60.

### 3 - Akamatsu M

Akamatsu M, Yoshida H, Obi S, Sato S, Koike Y, Fujishima T. Evaluation of transcatheter arterial embolization prior to percutaneous ablation in patients with hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Liver int.* 2004; 24: 625-9

### 4 - Andolino DL

Andolino DL, Johnson CS, Maluccio M, Kwo P, Tector AJ, Zook J, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(4):e447-53.

### 5 - Barrat A

Barratt A, Trevena L, Davey HM, McCaffery K. Use of decision aids to support informed choices about screening. *Brit Med J* 2004;329:507-10.

### 6 - Bernatik

Bernatik T, Seitz K, Blank W, Schuler A, Dietrich CF, Strobel D. Unclear focal liver lesions in contrast-enhanced ultrasonography--lessons to be learned from the DEGUM multicenter study for the characterization of liver tumors. *Ultraschall Med.* 2010. 31(6): p. 577-81.

### 7 - Bosch FX

Bosch FX, Ribes J, Cléries R, Díaz M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis.* 2005 May;9(2):191-211. v.

### 8 - Bouza C

Bouza C, Lopez-Cuadrado T, Alcazar R, Saz-Parkinson Z, Amate JM. Meta-analysis of percutaneous radiofrequency ablation versus ethanol injection in hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterology.* 2009;9(31).

### 9 - Bruix J

Bruix J, Sherman M. Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:5:1208-36 (AASLD 2005).

### 10 - Bruix J

Bruix J, Sherman M. American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53:3:1020-22 (AASLD 2011).

### 11 - Brunello F

Brunello F, Veltri A, Carucci P, Pagano E, Ciccone G, Moretto P, et al. Radiofrequency ablation versus ethanol injection for early hepatocellular carcinoma: A randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43(6):727-35.

### 12 - Camma C

Camma C, Schepis F, Orlando A, Albanese M, Shahied L, Trevisani F, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology.* 2002; 224 (7): 47-54

### 13 - Capurro M

Capurro M, Wanless IR, Sherman M, Deboer G, Shi W, Miyoshi E, et al. Glypican-3: a novel serum and histochemical marker for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2003;125:89-97.

**14 - Cardenes HR**

Cardenes HR, Price TR, Perkins SM, Maluccio M, Kwo P, Breen TE, et al. Phase I feasibility trial of stereotactic body radiation therapy for primary hepatocellular carcinoma. [Clin Transl Oncol. 2010;12\(3\):218-25.](#)

**15 - Catala**

Catala V, Nicolau C, Vilana R, Pages M, Bianchi L, Sanchez M, Bru C. Characterization of focal liver lesions: comparative study of contrast enhanced ultrasound versus spiral computed tomography. [Eur Radiol. 2007 Apr;17\(4\):1066-73.](#) Epub 2006 Oct 27.

**16 - Chan LC**

Chan LC, Chiu SKW, Chan SL. Stereotactic radiotherapy for hepatocellular carcinoma: report of a local single-centre experience. [Hong Kong Med J. 2011 Apr;17\(2\):112-8.](#)

**17 - Chen MS**

Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guo RP, Liang HH, Zhang YQ, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. [Ann Surg. 2006 Mar;243\(3\):321-8.](#)

**18 - Cheng BQ**

Cheng BQ, Jia CQ, Liu CT, Fan W, Wang QL, Zhang ZL, Yi CH. Chemoembolization combined with radiofrequency ablation for patients with hepatocellular carcinoma larger than 3 cm: a randomized controlled trial. [JAMA. 2008 Apr 9;299\(14\):1669-77.](#)

**19 - Cheng A-L**

Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. [Lancet Oncol 2009; 10\(1\): 25-34.](#)

**20 - Cho YK**

Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. [Hepatology. 2009;49\(2\):453-9.](#)

**21 - Choi BO**

Choi BO, Jang HS, Kang KM, Lee SW, Kang YN, Chai GY, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy in patients with primary hepatocellular carcinoma. [Jpn J Clin Oncol. 2006;36\(3\):154-8.](#)

**22 - Chou**

Chou CT, Chen RC, Chen WT, Lii JM. Percentage of signal intensity loss for characterisation of focal liver lesions in patients with chronic liver disease using ferucarbotran-enhanced MRI. [Br J Radiol. 2010 Dec;83\(996\):1023-8.](#) doi: 10.1259/bjr/21476692.

**23 - Clark JW**

Clark JW, Eder JP, Ryan D, Lathia C, Lenz HJ. Safety and pharmacokinetics of the dual action Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor, BAY 43-9006, in patients with advanced, refractory solid tumors. [Clin Cancer Res 2005; 11: 5472-80.](#)

**24 - Clevert**

Clevert DA, Jung EM, Stock KF, Weckbach S, Feuerbach S, Reiser M, et al. Evaluation of malignant liver tumors: biphasic MS-CT versus quantitative contrast harmonic imaging ultrasound. [Z Gastroenterol. 2009 Dec;47\(12\):1195-202.](#) doi: 10.1055/s-0028-1109396.

**25 - Colli**

Colli A, Fraquelli M, Casazza G, Massironi S, Colucci A, Conte D, et al., Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. [Am J Gastroenterol. 2006 Mar;101\(3\):513-23.](#)

**26 - Earle CC**

Earle CC. Long term care planning for cancer survivors: a health services research agenda. [J Cancer Surviv. 2007, 1: 64-74](#)

27 - Demark-Wahnefried W

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.](#)

28 - De Masi

De Masi S, Tosti ME, Mele A. Screening for hepatocellular carcinoma. [Dig Liver Dis. 2005 Apr;37\(4\):260-8.](#) Epub 2005 Jan 26.

29 - Di Martino M

Di Martino M, Marin D, Guerrisi A, Baski M, Galati F, Rossi M, et al. Intraindividual comparison of gadoxetate disodium-enhanced MR imaging and 64-section multidetector CT in the Detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. [Radiology. 2010. 256\(3\): p. 806-16.](#)

30 - Di Tommaso L

Di Tommaso L, Franchi G, Park YN, Fiamengo B, Destro A, Morengi E, et al. Diagnostic value of HSP70, glypican 3, and glutamine synthetase in hepatocellular nodules in cirrhosis. [Hepatology 2007;45:725-34.](#)

31 - Di Tommaso L

Di Tommaso L, Destro A, Seok JY, Balladore E, Terracciano L, Sangiovanni A, et al. The application of markers (HSP70 GPC3 and GS) in liver biopsies is useful for detection of hepatocellular carcinoma. [J Hepatol 2009;50:746-54.](#)

32 - Doffoel M

Doffoel M, Bonnetain F, Bouche O, Vetter D, Abergel A, Frattte S. Multicenter randomized phase III trial comparing tamoxifen alone or with transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. [Eur J Cancer. 2008; 44: 528-38.](#)

33 - Duffy JP

Duffy JP, Vardanian A, Benjamin E, Watson M, Farmer DG, Ghobrial RM, et al. Liver transplantation criteria for hepatocellular carcinoma should be expanded: A 22-year experience with 467 patients at UCLA. [Ann Surg. 2007;246\(3\):502-9.](#)

34 - Durnez A

Durnez A, Verslype C, Nevens F, Fevery J, Aerts R, Pirenne J, et al. The clinicopathological and prognostic relevance of cytokeratin 7 and 19 expression in hepatocellular carcinoma. A possible progenitor cell origin. [Histopathology. 2006; 49\(2\):138-51.](#)

35 - EASL-EORTC

EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. [J Hepatol. 2012 Apr;56\(4\):908-43](#)

36 - Eguchi S

Eguchi S, Kanematsu T, Arai S, Omata M, Kudo M, Sakamoto M, et al. Recurrence-free survival more than 10 years after liver resection for hepatocellular carcinoma. [Br J Surg. 2011;98\(4\):552-7.](#)

37 - Fan J

Fan J, Yang G-S, Fu Z-R, Peng Z-H, Xia Q, Peng C-H, et al. Liver transplantation outcomes in 1,078 hepatocellular carcinoma patients: a multi-center experience in Shanghai, China. [J Cancer Res Clin Oncol. 2009;135\(10\):1403-12.](#)

38 - Ferrari FS

Ferrari FS, Megliola A, Scorzelli A, Stella A, Vigni F, Drudi FM, et al. Treatment of small HCC through radiofrequency ablation and laser ablation. Comparison of techniques and long-term results. [Radiol Med. 2007;112\(3\):377-93.](#)

39 - Forner

Forner A., Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Solé 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.[Erratum appears in Hepatology. 2008 Feb;47(2):769]. [Hepatology. 2008 Jan;47\(1\):97-104.](#)

40 - [Gebo](#)

Gebo KA, Chander G, Jenckes MW, Ghanem KG, Herlong HF, Torbenson MS, et al., Screening tests for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C: a systematic review. [Hepatology. 2002 Nov;36\(5 Suppl 1\):S84-92.](#)

41 - [Germani G](#)

Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K, Meyer T, Isgro G, Burroughs AK. Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. [J Hepatol. 2010;52\(3\):380-8.](#)

42 - [Gezondheidsraad](#)

[Gezondheidsraad Nacontrole in de oncologie](#). Doelen onderscheiden, inhoud onderbouwen 27 maart 2007.

43 - [Giorgio A](#)

Giorgio A, De Stefano G, Coppola C, Ferraioli G, Esposito V, Di Sarno A, et al., Contrast-enhanced sonography in the characterization of small hepatocellular carcinomas in cirrhotic patients: comparison with contrast-enhanced ultrafast magnetic resonance imaging. [Anticancer Res. 2007 Nov-Dec;27\(6C\):4263-9.](#)

44 - [Giorgio A](#)

Giorgio A, Di Sarno A, De Stefano G, Scognamiglio U, Farella N, Mariniello A, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma compared to percutaneous ethanol injection in treatment of cirrhotic patients: an Italian randomized controlled trial. [Anticancer Res. 2011;31\(6\):2291-5.](#)

45 - [Golfieri R](#)

Golfieri R, Renzulli M, Lucidi V, Corcioni B, Trevisani F, Bolondi L. et al., Contribution of the hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI to Dynamic MRI in the detection of hypovascular small (<= 2 cm) HCC in cirrhosis. [Eur Radiol. 2011 Jun;21\(6\):1233-42.](#) doi: 10.1007/s00330-010-2030-1. Epub 2011 Feb 5.

46 - [Golfieri R](#)

Golfieri R, Marini E, Bazzocchi A, Fusco F, Trevisani F, Sama C, et al., Small (<or=3 cm) hepatocellular carcinoma in cirrhosis: the role of double contrast agents in MR imaging vs. multidetector-row CT. [Radiol Med. 2009 Dec;114\(8\):1239-66.](#) doi: 10.1007/s11547-009-0439-x. Epub 2009 Aug 20.

47 - [Goyal K](#)

Goyal K, Einstein D, Yao M, Kunos C, Barton F, Singh D, et al. Cyberknife stereotactic body radiation therapy for nonresectable tumors of the liver: preliminary results. [HPB Surg. 2010;2010.](#) pii: 309780. doi: 10.1155/2010/309780. Epub 2010 Jun 28.

48 - [Hamajima N](#)

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; 26\(5\): 362-7.](#)

49 - [Haywood K](#)

Haywood K, Marshall S, Fitzpatrick R. Patient participation in the consultation process: A structured review of intervention strategies. [Patient Educ Couns 2006;63:12-23.](#)

50 - [Hoffman RM](#)

Hoffman RM, Lewis CL, Pignone MP, Couper MP, Barry MJ, Elmore JG, et al. Decision-making processes for breast, colorectal, and prostate cancer screening: the DECISIONS survey. [Med Decis Making. 2010 Sep-Oct;30\(5 Suppl\):53S-64S.](#)

51 - [Huang GT](#)

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.](#)

52 - [Huang GT](#)

Huang GT, Lee PH, Tsang YM, Lai MY, Yang PM, Hu RH, et al. Percutaneous ethanol injection versus surgical resection for the treatment of small hepatocellular carcinoma: a prospective study. [Ann Surg. 2005](#)

[Jul;242\(1\):36-42.](#)

53 - [Huang J](#)

Huang J, Yan L, Cheng Z, Wu H, Du L, Wang J, Xu Y, Zeng Y. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. [Ann Surg. 2010 Dec;252\(6\):903-12.](#)

54 - [Ikai I](#)

Ikai I, Arii S, Kojiro M, Ichida T, Makuuchi M, Matsuyama Y, et al. Reevaluation of prognostic factors for survival after liver resection in patients with hepatocellular carcinoma in a Japanese nationwide survey. [Cancer. 2004;101\(4\):796-802.](#)

55 - [Iwata H](#)

Iwata H, Shibamoto Y, Hashizume C, Mori Y, Kobayashi T, Hayashi N, et al. Hypofractionated stereotactic body radiotherapy for primary and metastatic liver tumors using the novalis image-guided system: preliminary results regarding efficacy and toxicity. [Technol Cancer Res Treat. 2010;9\(6\):619-27.](#)

56 - [Jang HJ](#)

Jang HJ, Kim TK, Wilson SR. Small nodules (1-2 cm) in liver cirrhosis: characterization with contrast-enhanced ultrasound. [Eur J Radiol. 2009. 72\(3\): p. 418-24.](#)

57 - [Jansen J](#)

Jansen J, Van Weert JCM, De Groot, J, Van Dulmen S, Heeren TJ, Bensing JM. Emotional and informational patient cues: the impact of nurses' responses on recall. [Patient Educ Couns. 2010 May;79\(2\):218-24. doi: 10.1016/j.pec.2009.10.010. Epub 2009 Dec 11.](#)

58 - [Jansen J](#)

Jansen J, van Weert J, van der Meulen N, van Dulmen S, Heeren T, Bensing J. Recall in older cancer patients: measuring memory for medical information. [Gerontologist. 2008 Apr;48\(2\):149-57.](#)

59 - [Jeffery M](#)

Jeffery M, Hickey BE, Hider PN. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. [Cochrane Database Syst Rev. 2007;24:\(1\):CD002200.](#)

60 - [Katsumura Y](#)

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.](#)

61 - [Khalili K](#)

Khalili K, et al., Optimization of imaging diagnosis of 1-2 cm hepatocellular carcinoma: an analysis of diagnostic performance and resource utilization. [J Hepatol. 2011. 54\(4\): p. 723-8.](#)

62 - [Kim H](#)

Kim H, Choi GH, Na DC, Ahn EY, Kim GI, Lee JE, et al. Human hepatocellular carcinomas with "Stemness"-related marker expression: keratin 19 expression and a poor prognosis. [Hepatology. 2011; 54\(5\):1707-17](#)

63 - [Kudo M](#)

Kudo M, Imanaka K, Chida N, Nakachi K, Tak WY, Takayama T, et al. Phase III study of sorafenib after transarterial chemoembolisation in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma. [Eur J Cancer. 2011; 47\(14\): 2117-27.](#)

64 - [Kwon JH](#)

Kwon JH, Bae SH, Kim JY, Choi BO, Jang HS, Jang JW, et al. Long-term effect of stereotactic body radiation therapy for primary hepatocellular carcinoma ineligible for local ablation therapy or surgical resection. Stereotactic radiotherapy for liver cancer. [BMC Cancer. 2010 Sep 3;10:475. doi: 10.1186/1471-2407-10-475.](#)

65 - [Lammer J](#)

Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, et al; 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; 33 \(1\): 41-52](#)

66 - [Lauwers GY](#)

Lauwers GY, Terris B, Balis UJ, Batts KP, Regimbeau JM, Chang Y, et al. Prognostic histologic indicators of curatively resected hepatocellular carcinomas: a multi-institutional analysis of 425 patients with definition of a histologic prognostic index. [Am J Surg Pathol. 2002;26\(1\):25-34.](#)

67 - [Lei HJ](#)

Lei HJ, Chau GY, Lui WY, Tsay SH, King KL, Loong CC, et al. Prognostic Value and Clinical Relevance of the 6th Edition 2002 American Joint Committee on Cancer Staging System in Patients with Resectable Hepatocellular Carcinoma. [J Am Coll Surg. 2006;203\(4\):426-35.](#)

68 - [Li R](#)

Li R, Guo Y, Hua X, He Y, Ding J, Guo A, Luo M. Characterization of focal liver lesions: comparison of pulse-inversion harmonic contrast-enhanced sonography with contrast-enhanced CT. [J Clin Ultrasound. 2007 Mar-Apr;35\(3\):109-17.](#)

69 - [Lencioni RA](#)

Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, Olschewski M, Deibert P, Crocetti L, et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. [Radiology. 2003;228\(1\):235-40.](#)

70 - [Lim K-C](#)

Lim KC, Chow PK, Allen JC, Chia GS, Lim M, Cheow PC, et al. Microvascular invasion is a better predictor of tumor recurrence and overall survival following surgical resection for hepatocellular carcinoma compared to the Milan criteria. [Ann Surg. 2011;254\(1\):108-13.](#)

71 - [Lin SM](#)

Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma < or =4 cm. [Gastroenterology. 2004;127\(6\):1714-23.](#)

72 - [Lin SM](#)

Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. [Gut. 2005;54\(8\):1151-6.](#)

73 - [Lin CS](#)

Lin CS, Jen YM, Chiu SY, Hwang JM, Chao HL, Lin HY, et al. Treatment of portal vein tumor thrombosis of hepatoma patients with either stereotactic radiotherapy or three-dimensional conformal radiotherapy. [Jpn J Clin Oncol. 2006;36\(4\):212-7.](#)

74 - [Liu AW](#)

Liu AW, Cai J, Zhao XL, Xu AM, Fu HQ, Nian H, et al. The clinicopathological significance of BUBR1 overexpression in hepatocellular carcinoma. [J Clin Pathol. 2009;62\(11\):1003-8.](#)

75 - [Llovet JM](#)

Llovet JM, Bruiz J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. [Hepatology 2003; 37 \(2\): 429-42](#)

76 - [Llovet JM](#)

Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. [N Engl J Med. 2008; 359\(4\): 378-90.](#)

77 - [Lopez PM](#)

Lopez PM, Villanueva A, Llovet JM. Systematic review: evidence-based management of hepatocellular carcinoma: an updated analysis of randomized controlled trials. [Aliment Pharmacol Ther. 2006;23\(11\):1535-47.](#)

**78 - Louis C**

Louis C, Dewas S, Mirabel X, Lacornerie T, Adenis A, Bonodeau F, et al. Stereotactic radiotherapy of hepatocellular carcinoma: preliminary results. [Technol Cancer Res Treat. 2010;9\(5\):479-87.](#)

**79 - Lü MD**

Lü MD, Kuang M, Liang LJ, Xie XY, Peng BG, Liu GJ, et al. Surgical resection versus percutaneous thermal ablation for early-stage hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial]. [Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2006 Mar 28;86\(12\):801-5.](#)

**80 - Lu WL**

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; 114: 403-12.](#)

**81 - Luo W**

Luo W, Numata K, Morimoto M, Nozaki A, Ueda M, Kondo M, et al. Differentiation of focal liver lesions using three-dimensional ultrasonography: retrospective and prospective studies. [World J Gastroenterol. 2010 May 7;16\(17\):2109-19.](#)

**82 - Luo W**

Luo W, Numata K, Morimoto M, Nozaki A, Nagano Y, Sugimori K, Tanaka K. Three-dimensional contrast-enhanced sonography of vascular patterns of focal liver tumors: pilot study of visualization methods. [AJR Am J Roentgenol. 2009 Jan;192\(1\):165-73.](#)

**83 - Malagari K**

Malagari K, Pomoni M, Kelekis A, Pomoni A, Dourakis S, Spyridopoulos T, et al. Prospective randomized comparison of chemoembolization with doxorubicin-eluting beads and bland embolization with BeadBlock for hepatocellular carcinoma. [Cardiovasc Intervent Radiol. 2010;33\(3\):541-51.](#)

**84 - Marelli L**

Marelli L, Stigliano R, Triantos C, Senzolo M, Cholongitas E, Davies N, et al. Treatment outcomes for hepatocellular carcinoma using chemoembolization in combination with other therapies. [Cancer Treat Rev. 2006;32\(8\):594-606.](#)

**85 - Marelli L**

Marelli L, Stigliano R, Triantos C, Senzolo M, Cholongitas E, Davies N, et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. [Cardiovasc Intervent Radiol. 2007;30\(1\):6-25.](#)

**86 - Marin D**

Marin D, Catalano C, De Filippis G, Di Martino M, Guerrisi A, Rossi M, et al. Detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: added value of coronal reformations from isotropic voxels with 64-MDCT. [AJR Am J Roentgenol. 2009 Jan;192\(1\):180-7.](#) doi: 10.2214/AJR.07.3652.

**87 - Marin D**

Marin D, Di Martino M, Guerrisi A, De Filippis G, Rossi M, Ginanni Corradini S, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: qualitative comparison of gadobenate dimeglumine-enhanced MR imaging and multiphasic 64-section CT. [Radiology. 2009 Apr;251\(1\):85-95.](#) doi: 10.1148/radiol.2511080400.

**88 - Maturen KE**

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.](#)

**89 - Mendez Romero A**

Mendez Romero A, Wunderink W, Hussain SM, De Pooter JA, Heijmen BJM, Nowak PCJM, et al. Stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors: A single institution phase i-ii study. [Acta Oncologica. 2006;45\(7\):831-7.](#)



**90 - Minagawa M**

Minagawa M, Ikai I, Matsuyama Y, Yamaoka Y, Makuuchi M. Staging of hepatocellular carcinoma: Assessment of the Japanese TNM and AJCC/UICC TNM systems in a cohort of 13,772 patients in Japan. [Ann Surg. 2007;245\(6\):909-22.](#)

**91 - Mita**

Mita K, Kim SR, Kudo M, Imoto S, Nakajima T, Ando K, et al., Diagnostic sensitivity of imaging modalities for hepatocellular carcinoma smaller than 2 cm. [World J Gastroenterol. 2010 Sep 7;16\(33\):4187-92.](#)

**92 - Mizuki A**

Mizuki A, Tatemichi M, Tsukada N, Nagamatsu R, Kawaguchi M, Itoshima T, et al. Addition of transcatheter arterial chemoembolization decreased local recurrence but had no survival benefit to percutaneous ethanol injection therapy for patients with small hepatocellular carcinoma: A multicenter randomized control study. [Oncol Lett. 2010 Sep;1\(5\):855-859.](#) Epub 2010 Sep 1.

**93 - Morimoto M**

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;116\(23\):5452-60.](#)

**94 - Nathan H**

Nathan H, Schulick RD, Choti MA, Pawlik TM. Predictors of survival after resection of early hepatocellular carcinoma. [Ann Surg. 2009;249\(5\):799-805.](#)

**95 - O'Connor AM**

O'Connor AM, Bennett CL, Stacey D, Barry M, Col NF, Eden KB, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. [Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jul 8;\(3\):CD001431.](#) doi: 10.1002/14651858.CD001431.pub2.

**96 - Oken MM**

Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. [Am J Clin Oncol 5:649-655, 1982.](#)

**97 - Oliveri RS**

Oliveri RS, Wetterslev J, Gluud C. Transarterial (chemo)embolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. [Cochrane Database Syst Rev. 2011 Mar 16;\(3\):CD004787.](#) doi: 10.1002/14651858.CD004787.pub2.

**98 - Orlando A**

Orlando A, Leandro G, Olivo M, Andriulli A, Cottone M. Radiofrequency thermal ablation vs. percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: meta-analysis of randomized controlled trials. [Am J Gastroenterol. 2009;104\(2\):514-24.](#)

**99 - Pawlik TM**

Pawlik TM, Poon RT, Abdalla EK, Sarmiento JM, Ikai I, Curley SA, et al. Hepatitis serology predicts tumor and liver-disease characteristics but not prognosis after resection of hepatocellular carcinoma. [J Gastrointest Surg. 2004;8\(7\):794-804; discussion -5.](#)

**100 - Pelletier G**

Pelletier G, Roche A, Ink O, Anciaux ML, Derhy S, Rougier P et al. A randomized trial of hepatic arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. [J Hepatol.1990;11:181-4.](#)

**101 - Price TR**

Price TR, Perkins SM, Sandrasegaran K, Henderson MA, Maluccio MA, Zook JE, et al. Evaluation of response after stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma. [Cancer. 2012 Jun 15;118\(12\):3191-8.](#) doi: 10.1002/cncr.26404. Epub 2011 Oct 24.

**102 - Qiang L**

Qiang L, Huikai L, Butt K, Wang PP, Hao X. Factors associated with disease survival after surgical

resection in Chinese patients with hepatocellular carcinoma. [World J Surg. 2006;30\(3\):439-45.](#)

**103 - Raoul JL**

Raoul JL, Sangro B, Forner A, Mazzaferro V, Piscaglia F, Bolondi L, et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. [Cancer Treat Rev. 2011;37\(3\):212-20.](#)

**104 - Regimbeau JM**

Regimbeau JM, Abdalla EK, Vauthey JN, Lauwers GY, Durand F, Nagorney DM, et al. Risk factors for early death due to recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: results of a multicenter study. [J Surg Oncol. 2004;85\(1\):36-41.](#)

**105 - Rimola J**

Rimola J, Forner A, Tremosini S, Reig M, Vilana R, Bianchi L, et al. Non-invasive diagnosis of hepatocellular carcinoma >2cm in cirrhosis. Diagnostic accuracy assessing fat, capsule and signal intensity at dynamic MRI. [J Hepatol. 2012 Jun;56\(6\):1317-23. Epub 2012 Feb 4](#)

**106 - Roayaie S**

Roayaie S, Blume IN, Thung SN, Guido M, Fiel MI, Hiotis S, Labow DM, et al. A system of classifying microvascular invasion to predict outcome after resection in patients with hepatocellular carcinoma. [Gastroenterology. 2009; 137\(3\):850-5.](#)

**107 - Roselli Del Turco M**

Roselli Del Turco M, Palli D, Cariddi A, Ciatto S, Pacini P, Distante V. The efficacy of intensive follow-up testing in breast cancer cases. [Ann Oncol 1995; 6\(2\): 37-9.](#)

**108 - Sacco R**

Sacco R, Bargellini I, Bertini M, Bozzi E, Romano A, Petrucci P, et al. Conventional versus Doxorubicin-eluting Bead Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma. [J Vasc Interv Radiol. 2011;22\(11\):1545-52.](#)

**109 - Salem R**

Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Riaz A, Ryu RK, Ibrahim S, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. [Gastroenterology 2010;138:52-64](#)

**110 - Santagostino E**

Santagostino E, Colombo M, Rivi M, Rumi MG, Rocino A, Linari S, Mannucci PM; Study Group of the Association of Italian Hemophilia Centers. A 6-month versus a 12-month surveillance for hepatocellular carcinoma in 559 hemophiliacs infected with the hepatitis C virus. [Blood 2003 Jul 1;102\(1\):78-82. Epub 2003 Mar 20](#)

**111 - Sanuki-Fujimoto N**

Sanuki-Fujimoto N, Takeda A, Ohashi T, Kunieda E, Iwabuchi S, Takatsuka K, et al. CT evaluations of focal liver reactions following stereotactic body radiotherapy for small hepatocellular carcinoma with cirrhosis: relationship between imaging appearance and baseline liver function. [Br J Radiol. 2010;83\(996\):1063-71.](#)

**112 - Seo YS**

Seo YS, Kim M-S, Yoo SY, Cho CK, Choi CW, Kim JH, et al. Preliminary result of stereotactic body radiotherapy as a local salvage treatment for inoperable hepatocellular carcinoma. [J Surg Oncol. 2010;102\(3\):209-14.](#)

**113 - Shibata T**

Shibata T, Isoda H, Hirokawa Y, Arizono S, Shimada K, Togashi K. Small hepatocellular carcinoma: is radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization more effective than radiofrequency ablation alone for treatment? [Radiology. 2009;252\(3\):905-13.](#)

**114 - Shiina S**

Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Tateishi R, Fujishima T, et al. A randomized controlled trial of

radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. [Gastroenterology. 2005;129\(1\):122-30.](#)

**115 - Shimada K**

Shimada K, Sano T, Sakamoto Y, Kosuge T. A long-term follow-up and management study of hepatocellular carcinoma patients surviving for 10 years or longer after curative hepatectomy. [Cancer. 2005;104\(9\):1939-47.](#)

**116 - Silva MA**

Silva MA, Hegab B, Hyde C, Guo B, Buckels JAC, Mirza DF. Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. [Gut. 2008;57\(11\):1592-6.](#)

**117 - Shin YJ**

Shin YJ, Kim MS, Yoo SY, Cho CK, Seo YS, Kang JK, et al. Pilot study of stereotactic body radiotherapy for huge hepatocellular carcinoma unsuitable for other therapies. [Tumori. 2010 Jan-Feb;96\(1\):65-70.](#)

**118 - Singal**

Singal A, Volk ML, Waljee A, Salgia R, Higgins P, Rogers MA, et al., Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. [Aliment Pharmacol Ther. 2009 Jul;30\(1\):37-47](#)

**119 - Sobel JM**

Sobel JM, Gospodarowicz MK, and Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumor, 2009. Wiley-Blackwell: Oxford, UK.

**120 - Soussan**

Soussan M, Aubé C, Bahrami S, Boursier J, Valla DC, Vilgrain V. Incidental focal solid liver lesions: diagnostic performance of contrast enhanced ultrasound and MR imaging. [Eur Radiol. 2010 Jul;20\(7\):1715-25](#)

**121 - Strobel**

Strobel D, Seitz K, Blank W, Schuler A, Dietrich C, von Herbay A, et al., Contrast-enhanced ultrasound for the characterization of focal liver lesions-diagnostic accuracy in clinical practice (DEGUM multicenter trial). [Ultraschall Med. 2008 Oct;29\(5\):499-505.](#)

**122 - Sun VC**

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.

**123 - Sutherland LM**

Sutherland LM, Williams JAR, Padbury RTA, Gotley DC, Stokes B, Maddern GJ. Radiofrequency ablation of liver tumors: a systematic review. [Arch Surg. 2006;141\(2\):181-90.](#)

**124 - Takeda A**

Takeda A, Takahashi M, Kunieda E, Takeda T, Sanuki N, Koike Y, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy with and without transarterial chemoembolization for small hepatocellular carcinoma not eligible for other ablation therapies: Preliminary results for efficacy and toxicity. [Hepatol. 2008;38\(1\):60-9.](#)

**125 - Talbot JN**

Talbot JN, Fartoux L, Balogova S, Nataf V, Kerrou K, Gutman F, et al., Detection of hepatocellular carcinoma with PET/CT: A prospective comparison of 18F-fluorocholine and 18F-FDG in patients with cirrhosis or chronic liver disease. [J Nucl Med. 2010 Nov;51\(11\):1699-706.](#) doi: 10.2967/jnumed.110.075507. Epub 2010 Oct 18.

**126 - Thompson Coon J**

Thompson Coon J, Rogers G, Hewson P, Wright D, Anderson R, Cramp M, et al. Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: systematic review and economic analysis. [Health Technol Assess. 2007 Sep;11\(34\):1-206.](#)

**127 - Tiong L**

Tiong L, Maddern GJ. Systematic review and meta-analysis of survival and disease recurrence after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. [Br J Surg. 2011;98\(9\):1210-24.](#)

**128 - Trinchet JC**

Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H, et al; Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire (GRETCH). Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. [Hepatology. 2011 Dec;54\(6\):1987-97.](#) doi: 10.1002/hep.24545.

**129 - Tse RV**

Tse RV, Hawkins M, Lockwood G, Kim JJ, Cummings B, Knox J, et al. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. [Erratum appears in J Clin Oncol. 2008 Aug 10;26(23):3911-2]. [J Clin Oncol. 2008;26\(4\):657-64.](#)

**130 - Vauthey JN**

Vauthey JN, Lauwers GY, Esnaola NF, Do KA, Belghiti J, Mirza N, et al. Simplified staging for hepatocellular carcinoma. [J Clin Oncol. 2002;20\(6\):1527-36.](#)

**131 - Vauthey JN**

Vauthey JN, Ribero D, Abdalla EK, Jonas S, Bharat A, Schumacher G, et al. Outcomes of liver transplantation in 490 patients with hepatocellular carcinoma: validation of a uniform staging after surgical treatment. [J Am Coll Surg. 2007;204\(5\):1016-27; discussion 27-8.](#)

**132 - Verhoef C**

Verhoef C, Visser O, de Man RA, de Wilt JH, IJzermans JN, Janssen-Heijnen ML. Hepatocellular carcinoma in the Netherlands incidence, treatment and survival patterns. [Eur J Cancer. 2004 Jul;40\(10\):1530-8.](#)

**133 - Wang CC**

Wang CC, Iyer SG, Low JK, Lin CY, Wang SH, Lu SN, et al. Perioperative factors affecting long-term outcomes of 473 consecutive patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma. [Ann Surg Oncol. 2009;16\(7\):1832-42.](#)

**134 - Wang J**

Wang J, Xu LB, Liu C, Pang HW, Chen YJ, Ou QJ. Prognostic factors and outcome of 438 Chinese patients with hepatocellular carcinoma underwent partial hepatectomy in a single center. [World J Surg. 2010;34\(10\):2434-41.](#)

**135 - Wang W**

Wang W, Shi J, Xie W-F. Transarterial chemoembolization in combination with percutaneous ablation therapy in unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. [Liver Int. 2010;30\(5\):741-9](#)

**136 - Wang YB**

Wang YB, Chen MH, Yan K, Yang W, Dai Y, Yin SS. Quality of life after radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: comparison with transcatheter arterial chemoembolization alone. [Qual Life Res. 2007 Apr;16\(3\):389-97. Epub 2006 Nov 17.](#)

**137 - Wang ZL**

Wang ZL, Tang J, Weskott HP, Li JL, Wang W, Luo YK, et al., Undetermined focal liver lesions on gray-scale ultrasound in patients with fatty liver: characterization with contrast-enhanced ultrasound. [J Gastroenterol Hepatol. 2008 Oct;23\(10\):1511-9](#)

**138 - Wensing M**

Wensing M, Grol R. Patients' views on health care. A driving force for improvement in disease management. *Dis Manag Outcomes* 2000;7:117-25.

**139 - Witjes**

Witjes, CDM, Karim-Kos HE, Visser O, Van den Akker, SA, De Vries E, IJzermans JNM, et al.

Hepatocellular carcinoma in a low-endemic area: rising incidence and improved survival. [Eur J Gastroenterol Hepatol. 2012 Apr;24\(4\):450-7.](#)

140 - [Wu CC](#)

Wu CC, Cheng SB, Ho WM, Chen JT, Liu TJ, P'Eng FK. Liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. [Br J Surg. 2005;92\(3\):348-55.](#)

141 - [Wu TH](#)

Wu TH, Yu MC, Chan KM, Lee CF, Chen TC, Chang HC, et al. Prognostic effect of steatosis on hepatocellular carcinoma patients after liver resection. [Eur J Surg Oncol. 2011;37\(7\):618-22.](#)

142 - [Wun YT](#)

Wun YT, Dickinson JA., Alpha-fetoprotein and/or liver ultrasonography for liver cancer screening in patients with chronic hepatitis B. [Review] [79 refs]. [Cochrane Database Syst Rev. 2003;\(2\):CD002799.](#)

143 - [Xia D](#)

Xia D, Jing J, Shen H, Wu J. Value of diffusion-weighted magnetic resonance images for discrimination of focal benign and malignant hepatic lesions: a meta-analysis (Structured abstract). [J Magn Reson Imaging. 2010 Jul;32\(1\):130-7.](#) doi: 10.1002/jmri.22211.

144 - [Xu HX](#)

Xu HX, Xie XY, Lu MD, Liu GJ, Xu ZF, Zheng YL, Liang JY, et al. Contrast-enhanced sonography in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma < or =2 cm. [J Clin Ultrasound. 2008 Jun;36\(5\):257-66.](#)

145 - [Yang LY](#)

Yang LY, Fang F, Ou DP, Wu W, Zeng ZJ, Wu F. Solitary large hepatocellular carcinoma: A specific subtype of hepatocellular carcinoma with good outcome after hepatic resection. [Ann Surg. 2009;249\(1\):118-23.](#)

146 - [Yang P](#)

Yang P, Liang M, Zhang Y, Shen B. Clinical application of a combination therapy of lentinan, multi-electrode RFA and TACE in HCC. [Adv Ther. 2008;25\(8\):787-94.](#)

147 - [Yang Z-x](#)

Yang ZX, Wang D, Wang G, Zhang QH, Liu JM, Peng P, et al. Clinical study of recombinant adenovirus-p53 combined with fractionated stereotactic radiotherapy for hepatocellular carcinoma. [J Cancer Res Clin Oncol. 2010;136\(4\):625-30.](#)

148 - [Zhang](#)

Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. [J Cancer Res Clin Oncol. 2004 Jul;130\(7\):417-22](#)

149 - [Zhang XF](#)

Zhang XF, Meng B, Qi X, Yu L, Liu C, Liu XM, et al. Prognostic factors after liver resection for hepatocellular carcinoma with hepatitis B virus-related cirrhosis: surgeon's role in survival. [Eur J Surg Oncol. 2009;35\(6\):622-8.](#)

150 - [Zhang Z](#)

Zhang Z, Liu Q, He J, Yang J, Yang G, Wu M. The effect of preoperative transcatheter hepatic arterial chemoembolization on disease-free survival after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. [Cancer. 2000;89\(12\):2606-12.](#)

151 - [Zhang T](#)

Zhang T, Ding X, Wei D, Cheng P, Su X, Liu H, et al. Sorafenib improves the survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials. [Anticancer Drugs 2010;21\(3\):326-32.](#)

152 - [Zhou L](#)

Zhou L, Huang Y, Li J, Wang Z. The mTOR pathway is associated with the poor prognosis of human hepatocellular carcinoma. [Med Oncol. 2010;27\(2\):255-61.](#)

153 - Zuber-Jerger I

Zuber-Jerger I, Schacherer D, Woenckhaus M, Jung EM, Schölmerich J, Klebl F. Contrast-enhanced ultrasound in diagnosing liver malignancy. [Clin Hemorheol Microcirc. 2009;43\(1-2\):109-18.](#)

154 - Bosch FX, Ribes J.

Bosch FX, Ribes J. Epidemiology of liver cancer in Europe. [Can J Gastroenterol. 2000 Jul-Aug;14\(7\):621-30.](#)

155 - Hoffman B (2006)

Hoffman B, Stovall E. Survivorship perspective and advocacy. [J Clin Oncol. 2006; 24\(32\): 5154-9.](#)

156 - Parker PA

Parker PA, Youssef A, Walker S, Basen-Engquist K, Cohen L, Gritz ER, Wei QX, Robb GL. Short-term and long-term psychosocial adjustment and quality of life in women undergoing different surgical procedures for breast cancer. [Ann Surg Oncol. 14\(11\): 3078-89.](#)

157 - Stanton AL (2006)

Stanton AL. Psychosocial concerns and interventions for cancer survivors. [J Clin Oncol. 2006; 24\(32\): 5132-7.](#)

158 - Earle CC (2007)

Earle CC. Long term care planning for cancer survivors: a health services research agenda. [J Cancer Surviv. 2007. 1: 64-74](#)

159 - Sun VC

Sun VC, Sarna L. Symptom management in hepatocellular carcinoma. [Clin J Oncol Nurs. 2008 Oct;12\(5\):759-66.](#) doi: 10.1188/08.CJON.759-766.

# Bijlagen

## 1. Samenstelling werkgroep

Alle werkgroepleden zijn afgevaardigd namens een wetenschappelijke, beroeps- of patiëntenvereniging en hebben daarmee het mandaat voor hun inbreng (zie bijlage 2). Bij de samenstelling van de werkgroep is getracht rekening te houden met landelijke spreiding, inbreng van betrokkenen uit zowel academische als algemene ziekenhuizen/instellingen en vertegenwoordiging van de verschillende verenigingen/disciplines. De patiëntenvereniging is eveneens vertegenwoordigd door middel van afvaardiging van de coördinator van de patiëntenvereniging, alsmede een ervaringsdeskundige vanuit de [Nederlandse Leverpatiënten Vereniging](#).

De volgende (para)medische disciplines zijn in de werkgroep vertegenwoordigd:

- heilkunde
- maag,darm en leverziekten
- interne geneeskunde
- pathologie
- radiologie
- radiotherapie
- verpleegkunde

## 2. leden werkgroep

Naam	Functie	Werkplek	Mandatering
Dr. R.A. de Man <i>voorzitter</i>	MDL-arts	EMC, Rotterdam	NVMDL
Mw. drs. D.F. Bakker	Verenigingscoördinator	Amersfoort	NLV
Mw.prof.dr. E. Bloemena	Patholoog	VUMC, Amsterdam	NVVP
Prof.dr. M.A.A.J. van den Bosch	Radioloog	UMCU, Utrecht	NVvR
Dr. O.M. van Delden	Radioloog	AMC, Amsterdam	NVvR
Dr. K.J. van Erpecum	MDL-arts	UMCU, Utrecht	NVMDL
Dr. F.A.L.M. Eskens	Internist-oncoloog	EMC, Rotterdam	NIV
Prof.dr. P.L.M. Jansen	MDL-arts	AMC, Amsterdam	NVMDL
Dr. K.P. de Jong	Chirurg	UMCG, Groningen	NVVH
Dr. H.J. Klümpen	Internist-oncoloog	AMC, Amsterdam	NIV
Mw. T.M.J. Kleijwegt	Verpleegkundig specialist	EMC, Rotterdam	V&VN oncologie
G. Koerts	Ervaringsdeskundige	Onstwedde	NLV
Mw. dr. A.M. Mendez Romero	Radiotherapeut	EMC, Rotterdam	NVRO
Mw. dr. J. Verheij	Patholoog	AMC, Amsterdam	NVVP
Dr. C. Verhoef	Chirurg	EMC, Rotterdam	NVVH
Mw. drs. T. Brouwer	Onderzoeker	Athena Instituut	n.v.t.
Mw. C.A. Pittens, MSc	Onderzoeker	Athena Instituut	n.v.t.

Dr. J. Vlayen	Methodoloog	ME-TA	n.v.t.
Mw. G.H. Schrier MSc, <i>procesbegeleider</i>		IKNL, Rotterdam	n.v.t.
Mw. S. Janssen-van Dijk <i>secretaresse</i>		IKNL, Rotterdam	n.v.t.

### 3. Juridische betekenis

De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken.

Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden. De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.

### 4. Uitgangsvragen

Nr	EB <sup>1</sup> /CB <sup>2</sup>	Uitgangsvraag	Auteurs	Hoofdstuk
1a	CB	Welke patiënten met chronische leverziekten van niet virale oorsprong moeten gescreend worden op HCC?	K.J. van Erpecum (NVMDL)	2
1b	EB	Hoe vaak moet er gescreend worden op HCC, elke 6 of elke 12 maanden?	K.J. van Erpecum (NVMDL)	
2a	EB	Wat is de optimale beeldvorming voor diagnosestelling van HCC?	O.M. van Delden (NVvR) P.L.M. Jansen (NVMDL)	3
2b	CB	Welke items moeten aan bod komen in de radiologie verslaglegging bij HCC patiënten?	O.M. van Delden (NVvR) P.L.M. Jansen (NVMDL)	
3	EB	Welke prognostische factoren moeten er beschreven worden in het PA verslag van het resectiepreparaat van HCC patiënten?	J. Verheij (NVVP) E. Bloemena (NVVP)	4
4	CB	Wat is de toegevoegde waarde van aanvullende kleuringen van het biopt voor diagnosestelling van HCC? Wat moet er beschreven worden in het PA verslag van het biopt bij diagnosestelling HCC?	J. Verheij (NVVP) E. Bloemena (NVVP)	4
5	EB	Welke methode van bioteren verkleint het risico op het ontstaan van metastasen door needle tract seedling bij HCC patiënten?	P.L.M. Jansen (NVMDL)	3
6	EB	Wat is de plaats van stereotactische radiotherapiebehandeling bij HCC patiënten?	A.M. Mendez-Romero (NVRO)	5
7	EB	Welke lokale behandeling wordt aanbevolen bij HCC patiënten die niet in aanmerking komen voor chirurgische resectie?	K.P. de Jong (NVVH) O.M. van Delden (NVvR) C. Verhoef (NVVH) M.A.A.J. van den Bosch (NVvR)	5
8	EB	Welke systemische therapie wordt aanbevolen bij HCC patiënten?	F.A.L.M. Eskens (NIV) H.J. Klümpen (NIV)	5



9	CB	Welke organisatie van zorg wordt aanbevolen bij HCC patiënten?	R.A. de Man (NVMDL)	7
10	CB	Welke nazorg wordt aanbevolen bij HCC patiënten?	T.M.J. Kleijwegt (V&VN) ondersteuning van: W. Bakker (NLV)	6

<sup>1</sup> Evidence Based methodiek

<sup>2</sup> Consensus Based methodiek

#### 6. Betrokken verenigingen/instanties

##### **Initiatief, organisatie en financiering**

Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL)

##### **Mandaterende verenigingen/instanties** Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK)

Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)

Nederlandse Leverpatiënten Vereniging

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVVH)

Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL)

Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP)

Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO)

Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVVR)

Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland Oncologie (V&VN Oncologie)

##### **Autoriserende verenigingen**

Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVVH)

Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL)

Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP)

Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO)

Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVVR)

Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland Oncologie (V&VN Oncologie)

##### **Instemmende verenigingen**

Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK)

#### 7. Onafhankelijkheid werkgroepleden

Alle leden van de richtlijnwerkgroep hebben verklaard onafhankelijk gehandeld te hebben bij het opstellen van de richtlijn. Een onafhankelijkheidsverklaring 'Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling' zoals vastgesteld door onder meer de KNAW, KNMG, Gezondheidsraad, CBO, NHG en Orde van Medisch Specialisten is door de werkgroepleden bij aanvang en bij afronding van het traject ingevuld.

#### 8. Actualisatie

De geldigheidsduur van deze richtlijn is vastgesteld op vijf jaar. De geldigheidstermijn voor de richtlijn wordt vanuit IKNL bewaakt. Om verscheidene redenen kan herziening eerder dan beoogd nodig zijn. De Landelijke Werkgroep Gastro-Intestinale Tumoren toetst daarom jaarlijks de actualiteit van de richtlijn. Het bestuur van deze landelijke werkgroep draagt de verantwoordelijkheid om de behoefte voor herziening van de huidige richtlijn bij de beroepsgroepen te peilen. Zo nodig kan de richtlijn tussentijds op onderdelen worden bijgesteld. Uiterlijk in 2018 zal een nieuwe multidisciplinaire werkgroep worden geïnstalleerd om de richtlijn te reviseren.

#### 9. Houderchap richtlijn

De houder van de richtlijn moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen. Onder houder wordt verstaan de verenigingen van beroepsbeoefenaren die de richtlijn autoriseren.

Het Integraal Kankercentrum Nederland draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

#### 10. Verantwoording

Integraal Kankercentrum Nederland bevordert dat mensen met kanker en hun naasten zo dicht mogelijk bij huis toegang hebben tot een samenhangend en kwalitatief verantwoord zorgaanbod.

Het Integraal Kankercentrum Nederland is opgericht om behandeling, zorg en klinisch onderzoek binnen de oncologie te verbeteren. Daarnaast heeft het een taak in het opzetten en ondersteunen van netwerken voor palliatieve zorg.

Integraal Kankercentrum Nederland werkt aan multidisciplinaire richtlijnontwikkeling voor de oncologische en palliatieve zorg. Naast deze ontwikkeling van richtlijnen faciliteert het Integraal Kankercentrum Nederland ook het onderhoud, het beheer, de implementatie en de evaluatie van deze richtlijnen.

De leidraad voor de ontwikkeling van de richtlijnen voor oncologische en palliatieve zorg is het AGREE instrument. Dit instrument is gemaakt voor de beoordeling van bestaande, nieuwe en herziene richtlijnen. Het AGREE Instrument beoordeelt zowel de kwaliteit van de verslaglegging als de kwaliteit van bepaalde aspecten van de aanbevelingen. Het beoordeelt de kans dat een richtlijn zijn gewenste doel zal behalen, maar niet de daadwerkelijke impact op patiëntuitkomsten.

Het AGREE Instrument is opgebouwd uit 23 items verdeeld over zes domeinen. Elk domein beslaat een aparte dimensie van kwaliteit van richtlijnen, namelijk:

- **Onderwerp en doel** betreft het doel van de richtlijn de specifieke klinische vragen waarop de richtlijn een antwoord geeft en de patiëntenpopulatie waarop de richtlijn van toepassing is.
- **Betrokkenheid van belanghebbenden** richt zich op de mate waarin de richtlijn de opvattingen van de beoogde gebruikers weerspiegelt.
- **Methodologie** hangt samen met het proces waarin bewijsmateriaal is verzameld en samengesteld en met de gebruikte methoden om aanbevelingen op te stellen en te herzien.
- **Helderheid en presentatie** gaat over het taalgebruik en de vorm van de richtlijn.
- **Toepassing** houdt verband met de mogelijke organisatorische, gedragsmatige en financiële consequenties van het toepassen van de richtlijn.
- **Onafhankelijkheid van de opstellers** betreft de onafhankelijkheid van de aanbevelingen en erkenning van mogelijke conflicterende belangen van leden van de werkgroep.

#### 11. Resultaten knelpunteninventarisatie onder professionals

[Klik hier voor de knelpuntenanalyse.](#)

#### 12. Wetenschappelijke onderbouwing

Elk hoofdstuk van de richtlijn is volgens een vast stramien opgebouwd, dat onderstaand is weergegeven. Het doel hiervan is om de richtlijn transparant te laten zijn, zodat elke gebruiker kan zien op welke literatuur en overwegingen bepaalde aanbevelingen zijn gebaseerd.

##### Inleiding

In de inleiding van elk hoofdstuk wordt aangegeven op welke vragen het hoofdstuk een antwoord geeft.

##### Beschrijving van de literatuur

De antwoorden op de uitgangsvragen (daardoor de aanbevelingen in deze richtlijn) zijn voor zover mogelijk gebaseerd op gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De geselecteerde artikelen zijn door de schrijvende werkgroepleden beoordeeld op kwaliteit van het onderzoek en gegradeerd naar mate van bewijs, waarbij onderstaande indeling is gebruikt.

Tabel 1: Diagnostische tests: indeling van onderzoeksresultaten naar mate van bewijskracht

A1	Onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische test;
A2	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruikgemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test, en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multiple, diagnostische test een rol spelen, is er in principe een onderlinge

	afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie;
B	Vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en van de onderzochte populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd.
C	Niet-vergelijkend onderzoek
D	Mening van deskundigen (bijvoorbeeld werkgroepleden)

Tabel 2: Interventiestudies (preventie of therapie): indeling van onderzoeksresultaten naarmate van bewijskracht

A1	Systematische reviews die tenminste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn.
A2	Gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit en met voldoende omvang en consistentie.
B	Gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd: vergelijkend cohortonderzoek, patiënt -controle-onderzoek)
C	Niet-vergelijkend onderzoek
D	Mening van deskundigen (bijvoorbeeld de werkgroepleden)

Tabel 3: Niveau van bewijskracht van de conclusie op basis van het aan de conclusie ten grondslag liggend bewijs

Niveau van bewijs	Conclusie gebaseerd op
1	minimaal 1 systematische review (A1) of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2
2	tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	minimaal 1 onderzoek van niveau A2, B of C
4	mening van deskundigen (bijvoorbeeld de werkgroepleden)

Deze indeling is vooral geschikt voor het beoordelen van de waarde van therapeutische interventies. De waarde van diagnostische en prognostische factoren kunnen niet door gerandomiseerd onderzoek worden beoordeeld. Derhalve kan voor deze vaak zeer uitgebreid onderzochte factoren, hooguit een niveau 3 worden aangegeven.

#### Overige overwegingen

Voor het komen tot een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijk bewijs ook andere aspecten van belang zoals het patiëntenperspectief, organisatorische aspecten en kosten. Deze worden besproken onder het kopje 'overige overwegingen'.

#### Aanbeveling

De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van de wetenschappelijke conclusie, waarbij de overige overwegingen in acht worden genomen.

#### Literatuur

Elk onderdeel wordt afgesloten met een alfabetische literatuurlijst van de in dat hoofdstuk aangehaalde referenties.

#### *13. Literatuursearches en evidencetabellen*

Klik hier voor de [literatuursearches](#) en voor de [evidencetabellen](#).

#### *15. Commentaar op concept richtlijn*

Klik hier voor het [commentaar op de concept richtlijn](#).

## 17. Lijst van afkortingen

3DCRT	3D-conforme radiotherapie
90Y-RE	Yttrium-90 radio-embolisatie
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
AFP-bepaling	alfafoetoproteïne-bepaling
AJCC/UICC	American Joint Cancer Committee/Union Internationale Contre le Cancer
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
CEUS	Contrast-enhanced ultrasound
CI	Confidence Interval
CT	Computertomografie
DEB-TACE	Transarteriële chemo-embolisatie met drug eluting beads
EASL	European Association For The Study Of The Liver
EORTC	European Organisation For Research And Treatment Of Cancer
FDG-PET	18F-fluorodesoxyglucose- Positronemissietomografie
HCC	Hepatocellulair carcinoom
HR	Hazard ratio
IKNL	Integraal Kankercentrum Nederland
LOL	Landelijk Overleg Levertransplantatie
LWGIT	Landelijke Werkgroep Gastro-Intestinale Tumoren
LWG	Leverwerkgroep
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
MDL-arts	Maag-Darm-Lever-arts
MDO	Multidisciplinair overleg
MRI	Magnetic resonance imaging
MWA	microwave coagulatie therapie
NPV	negatief voorspellende waarde
OR	Odds Ratio
PAI	percutane azijnzuurinjectie
PEI	Percutane Ethanol Injectie
PET-scan	Positronemissietomografie-scan
PPV	positief voorspellende waarde
PS	Performance status
RCT	Randomized Controlled Trial
RFA	radiofrequentie ablatie
SBRT	Stereotactische radiotherapie
Se	Sensitiviteit
Sp	Specificiteit
TACE	transarteriële chemo-embolisatie
TAE	transarteriële embolisatie

## 18. Lijst van aanbevelingen

*Surveillance*

Men dient surveillance op HCC te verrichten middels echografie.

Men dient surveillance op HCC aan te bieden aan de volgende patiënten met een sterk verhoogd risico op HCC:

**Patiënten met chronische hepatitis B** Alle patiënten met chronische hepatitis B en cirrose.

De volgende groepen patiënten met chronische hepatitis B zonder cirrose:

- Oost-Aziatische mannen  $\geq 40$  jaar
- Oost-Aziatische vrouwen  $\geq 50$  jaar
- Patiënten afkomstig uit sub-Sahara Afrika  $\geq 20$  jaar
- HCC in de familie

## Non-hepatitis B cirrose

- Hepatitis C
- Alcoholische cirrose
- Hemochromatose
- Primair biliare cirrose

Er wordt geadviseerd om een interval van 6 maanden aan te houden voor surveillance.

### *Beeldvormend onderzoek*

Er wordt geadviseerd om voor het stellen van de diagnose en het stadiëren van een HCC gebruik te maken van meerfasen-CT met intraveneus contrast of dynamische MRI met intraveneus contrast. Vanuit het oogpunt van stralenbelasting geniet MRI de voorkeur.

Bij sterke aankleuring in de arteriële fase en tevens vroege uitwas ('washout') kan bij een laesie van groter dan één cm de diagnose HCC gesteld worden.

Er wordt geadviseerd om wanneer er na het gebruik van één dynamische beeldvormende techniek bij een laesie van groter dan één cm. nog twijfel over de diagnose bestaat, een aanvullende dynamische beeldvormende techniek toe te passen. Wanneer er hierna nog steeds twijfel over de diagnose bestaat kan follow up middels beeldvorming (3-4 maanden interval gedurende 2 jaar) of biopsie overwogen worden.

Er wordt geadviseerd om bij laesies kleiner dan één cm follow-up middels beeldvorming (3-4 maanden interval gedurende 2 jaar) te verrichten om groei of stabiliteit vast te stellen.

### *Radiologie verslaglegging*

De werkgroep is van mening dat de volgende items in een radiologieverslag van patiënten met HCC dienen te worden benoemd:

- MRI: signaalkarakteristieken tumor(en) op verschillende sequenties, karakteristieken aankleuring en uitwas tumor(en), typische kenmerken HCC
- CT: karakteristieken aankleuring en uitwas tumor(en), typische kenmerken HCC
- Aantal tumoren, grootte tumoren (grootste diameter, locatie in de lever van de tumor(en) (altijd volgens Couinoud classificatie)
- Vasculaire betrokkenheid tumor(en), vooral ingroei vena portae-systeem en andere grote vaten
- Doorgankelijkheid vena porta, levervenen, arteria hepatica
- Relatie tumor(en) met omliggende organen
- Tekenen van chronische leverziekte / cirrose
- Tekenen van portale hypertensie (de aan/afwezigheid van ascites, de aan/afwezigheid van collateralen en waar en de aan/afwezigheid van splenomegalie)
- Tekenen van obstructie van de galwegen
- Lymfadenopathie en locatie van de lymfadenopathie
- Metastasen op afstand en indien deze aanwezig zijn de plaats ervan

De werkgroep is van mening dat de volgende minimumeisen ten aanzien van de gebruikte techniek bij evaluatie van HCC patiënten dienen te worden gehanteerd:

Minimum vereisten gebruikte CT-techniek:

- 4-fasen CT-scan van de lever met intraveneus contrast, waarbij blanco fase, arteriële fase, portoveneuze fase en 'delayed' of 'equilibrium' fase.
- Reconstructie dikte axiale coupes maximaal 3 mm.
- Optioneel: reconstructies in coronale en sagittale richting

Minimumvereisten gebruikte MRI-techniek:

- T2-gewogen serie lever
- Dynamische T1-gewogen series lever met intraveneus contrast, waarbij minstens blanco serie, arteriële fase, portoveneuze fase en 'delayed' of 'equilibrium' fase
- Snededikte/index axiale coupes maximaal 3 mm.
- Optioneel:

- ◆ DWI (diffusie gewogen) serie
- ◆ In- en uit fase series
- Reconstructies in coronale en sagittale richting
- De werkgroep is van mening dat voor radiologische follow-up na behandeling van patiënten met HCC de volgende methode dient te worden gehanteerd: Follow-up kan zowel met CT-scan als MRI-scan gedaan worden, bij voorkeur steeds met dezelfde modaliteit en techniek.
- Bij de evaluatie van tumorrespons na systemische behandeling of lokale behandeling dient niet alleen afname/toename/stabiliteit van het aantal en de grootte van de tumor(en) beoordeeld te worden, maar ook de afname/toename/stabiliteit van het deel van de tumor(en) dat aankleurt, omdat hiermee tumornecrose door de behandeling weergegeven kan worden. De beoordeling van tumorrespons berust op een combinatie van deze factoren.

#### *Biopsie bij verdenking HCC*

Er wordt geadviseerd biopsen van een voor HCC verdachte nodus alleen te verrichten in centra met HCC-expertise.

Er wordt geadviseerd géén tumorbiopsie van een voor HCC-verdachte nodus te verrichten tenzij:

1. Bij een cirrotische lever twee dynamische radiologische afbeeldingstechnieken geen definitief uitsluitsel geven over de diagnose;
2. Er sprake is van een suspecte focale afwijking in een niet-cirrotische lever;
3. Het biopsie van belang is om tot een zinvolle besluitvorming omtrent de therapeutische strategie te komen;
4. Er deskundige pathologie expertise voorhanden is om het biopsie te beoordelen. Hierbij kan het nodig zijn speciale immunohistochemische technieken te verrichten in de differentiaal diagnose tussen HCC en dysplasie (zie hoofdstuk [Pathologie](#)).

#### *Pathologie Diagnostiek*

Er wordt geadviseerd in de conclusie van het pathologieverslag van het resectiepreparaat van een HCC de volgende parameters te vermelden:

- tumorgrootte (de maximale diameter van de grootste nodus)
- aantal en afmetingen overige tumorhaarden en indien van toepassing aanwezigheid satelietnodi (metastasen rondom moederhaard, in diverse studies gedefinieerd als  $\leq 2$  cm in grootte en  $\leq 2$  cm afstand van de tumor, zie Roayaie 2009)
- differentiatiegraad (advies; volgens WHO 2009)
- status resectiemarge
- aan- of afwezigheid van vaso-invasieve groei
- indien aanwezig tumorruptuur

Er wordt geadviseerd in de conclusie van het pathologieverslag een beoordeling te vermelden van het omringende leverweefsel (op maximale afstand van de tumor) in termen van gradering en stadiering (ontstekingsactiviteit, mate van steatose en mate van fibrose) in relatie tot het onderliggend lijden.

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).

Voor aanvullend immunohistochemisch onderzoek in de differentiaal diagnose tussen HCC en metastasen van onbekende primaire tumoren, wordt verwezen naar de richtlijn '[Primaire tumor onbekend](#)'.

De werkgroep is van mening dat bij de verslaglegging van biopsen voor diagnosestelling van HCC de volgende zaken van belang zijn:

- indien aanwezig vaso-invasieve groei vermelden.
- het vermelden van een differentiatiegraad op biopsiemateriaal wordt niet aanbevolen (sampling-probleem).
- op biopsen kan eveneens het omringend leverweefsel worden beoordeeld indien dit aanwezig of separaat gebiopteerd is.

De werkgroep is van mening dat overwogen dient te worden de diagnostiek in samenspraak met gespecialiseerde centra te verrichten. Dit is van belang gezien de relatief lage incidentie van levertumoren en de complexe diagnostiek, met name in de differentiaal diagnose tussen dysplasie en HCC en ook in het licht van eventueel aanvullend onderzoek en kleuringen. Hierbij kan paneldiagnostiek worden overwogen.

#### Lokale behandeling

##### Gerandomiseerde studies betreffende lokale ablatie versus resectie bij HCC's binnen de Milaan criteria.

De werkgroep is van mening dat er geen eenduidige aanbeveling kan worden gegeven over de plaats van lokale ablatie versus partiële leverresectie bij de behandeling van patiënten met kleine resectabele HCC's (< 3 cm).

Er kan overwogen worden om bij patiënten met een klein HCC (< 3 cm) RFA toe te passen.

##### Niet-gerandomiseerde studies betreffende lokale ablatie versus resectie bij patiënten met HCC binnen en buiten de Milaan criteria.

De werkgroep is van mening dat er geen eenduidige aanbeveling kan worden gegeven over de plaats van lokale ablatie versus partiële leverresectie bij de behandeling van patiënten met resectabele HCC's binnen de Milaan criteria.

Bij gecompromitteerde leverfunctie en/of wanneer om andere redenen resectie niet mogelijk is, dient RFA (eventueel Percutane Ethanol Injectie (PEI)) overwogen te worden. Op voorwaarde dat er sprake is van  $\leq 3$  tumorhaarden met een maximale diameter van 5 cm, mits de Child Pugh score niet hoger dan zeven is.

##### Radiofrequentie ablatie

Bij de behandeling van geselecteerde patiënten met HCC < vijf cm die niet in aanmerking komen voor een chirurgische resectie of transplantatie dient behandeling met RFA de eerste keus te zijn.

Bij kleine HCC's dient er enkel in uitzonderlijke gevallen (contra-indicatie voor RFA) gekozen te worden voor behandeling met percutane alcoholinjectie.

##### RFA versus lasergeïnduceerde thermotherapie (LITT)

Er wordt geadviseerd om bij patiënten met een irresectabel HCC de voorkeur te geven aan radiofrequentie ablatie boven laser geïnduceerde thermotherapie.

##### RFA versus microwave coagulatie therapie (MWA)

Er wordt geadviseerd om bij de behandeling van patiënten met HCC de voorkeur te geven aan RFA boven microwave coagulatie therapie (MWA).

##### Transarteriële chemo-embolisatie (TACE)

Voor de locoregionale behandeling van HCC bij patiënten met intermediate stage disease wordt transarteriële chemo-embolisatie (TACE) geadviseerd.

##### TACE versus RFA

De werkgroep is van mening dat bij een HCC groter dan vijf cm en intermediate stage disease transarteriële chemo-embolisatie (TACE) als behandeling overwogen kan worden.

##### TACE en PEI versus PEI alleen

Er kan geen aanbeveling gegeven worden.

##### Transarteriële chemo-embolisatie met drug eluting beads (DEB-TACE)

Er wordt geadviseerd om bij patiënten met een niet-resectabel HCC en een indicatie voor TACE te kiezen voor TACE met *drug-eluting beads* gezien het geringere aantal bijwerkingen ten opzichte van conventionele TACE.

##### TACE gecombineerd met RFA

De werkgroep is van mening dat het in de praktijk in geselecteerde gevallen mogelijk is om goede lokale tumorcontrole te verkrijgen door een combinatie van TACE en radiofrequentie ablatie te gebruiken (bijvoorbeeld door met TACE een HCC te verkleinen zodat deze binnen de behandelgrootte voor RFA valt).

#### Systemische antitumorale behandeling

De werkgroep is van mening dat, gezien de lage incidentie van de HCC in Nederland, de (systemische) behandeling dient te worden gecentraliseerd en deze zoveel mogelijk in studieverband dient plaats te

vinden.

Voor patiënten met een HCC, Child-Pugh A levercirrose en BCLC stadium B, die progressief zijn na eerdere locoregionale therapie en voor wie deze locoregionale therapie niet meer mogelijk is, is sorafenib de standaard als systemische behandeling wordt overwogen.

Voor patiënten met een HCC, Child Pugh A levercirrose en BCLC stadium C, is sorafenib de standaard als systemische behandeling wordt overwogen.

De werkgroep is van mening dat, gezien de onbekende meerwaarde van sorafenib voor patiënten met gevorderd HCC en Child-Pugh B levercirrose, de behandeling van deze patiënten alleen in studieverband dient plaats te vinden.

#### *Stereotactische radiotherapie (SBRT)*

De werkgroep is van mening dat de behandeling van stereotactische radiotherapie voor patiënten met een hepatocellulair carcinoom in studieverband een optie kan zijn.

#### *Yttrium-90 radio-embolisatie (90Y-RE)*

De werkgroep is van mening dat Yttrium-90 radio-embolisatie bij voorkeur uitgevoerd moet worden in een onderzoeksetting en alleen verricht dient te worden bij patiënten met Child-Pugh A-B (<8).

#### *Nacontrole en Nazorg*

##### Vroege gevolgen vragen aanpak

De vroege gevolgen van kanker (zowel fysiek als psychosociaal) vergen een systematische aanpak. Deze bestaat uit:

- informeren van de patiënt over de mogelijke klachten en behandelingen via zelfmanagement en professionele zorg,
- regelmatig signaleren van de vroege gevolgen van kanker met behulp van (gevalideerde) signaleringsinstrumenten, startend vanaf diagnose,
- behandelen van de vroege gevolgen en verwijzen op indicatie.

##### Heroverweging na één jaar en informatie over late gevolgen

Verken één jaar na afronding van de primaire kankerbehandeling de resterende gevolgen van (de behandeling van) kanker en de behoefte aan nazorg, en sluit het nazorgtraject zo mogelijk af. Zo nodig kan dit leiden tot een deelscenario voor nazorg of tot verwijzing.

Geef bij het afsluiten van de nazorg de patiënt en zijn huisarts goede voorlichting en instructie over mogelijke late gevolgen en hoe daarmee om te gaan. Informeer de patiënt bij welke zorgverlener hij bij het optreden van klachten terecht kan en neem dit op in het nazorgplan.

Zorg voor overdracht naar de huisarts.

##### Individueel nazorgplan

Geadviseerd wordt om voor elke patiënt een individueel nazorgplan te maken dat is afgestemd op zijn restklachten en behoeften.

Het nazorgplan wordt ingezet, tenminste op de volgende momenten:

- bij ontslag uit het ziekenhuis
- bij de afronding van de primaire kankerbehandeling
- bij heroverweging van de nazorg één jaar na afronding van de behandeling
- indien wijzigingen optreden in de medisch en/of psychosociale situatie van de patiënt
- andere momenten van heroverweging van de nazorg

Geadviseerd wordt om het nazorgplan van de patiënt op te nemen in elektronische databases en dossiers en te gebruiken voor interdisciplinaire overdracht, o.a. naar de huisarts.

##### *Detectie nieuwe kankermanifestaties*

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 is dan in een later stadium als er klachten ontstaan. De detectie moet worden uitgevoerd in een programmatische aanpak (zie [tabel 1](#)).

Pas uitgewerkte en beschikbare programma's van vroege detectie in het individuele nazorgplan toe.

Informeer de patiënt over de mogelijkheden en beperkingen van vroege detectie van nieuwe manifestaties van HCC. Eerlijkheid over de beperkingen van het opsporen verdient de voorkeur boven het zinloos opsporen van onbehandelbare ziekte. Het voorkomt valse hoop en gaat onnodige medicalisering tegen.

#### *Evaluatie medisch handelen*

De kwaliteit van de medische zorg kan geëvalueerd worden onder voorwaarden en met expliciete voorlichting en toestemming van de patiënt.

De effectiviteit en kwaliteit van de oncologische zorg kan samen met de wetenschappelijke verenigingen en andere betrokken partijen op systematische wijze geëvalueerd worden.

#### *Herinrichting biedt kansen*

Overweeg bij de verbetering van de nazorg een herinrichting van het gehele oncologische zorgproces met het oog op doelmatigheid.

# Notities

## Indeling van bewijs

Uniforme indeling van de literatuur naar mate van bewijs en bepaling van het niveau van het advies:

**Tabel 1a Mate van bewijs bij studies betreffende interventies en behandeling**

A1	Meta-analyses die ten minste enkele gerandomiseerde onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn.
A2	Gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde trials) van voldoende omvang en consistentie.
B	Gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, cohortstudies, case-controlstudies).
C	Niet-vergelijkend onderzoek.
D	De mening van de deskundigen.

**Tabel 1b: Mate van bewijs bij diagnostische tests**

A1	Onderzoek naar effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde goedgedefinieerde patientengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis wordt gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests.
A2	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij vooraf criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie: het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patienten betreffen, er moet gebruik gemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden, en de resultaten van de test en de gouden standaard moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multi-pele diagnostische tests een rol spelen is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie.
B	Vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en van de onderzochte populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd.
C	Niet-vergelijkend onderzoek.
D	De mening van de deskundigen.

**Tabel 1c: Niveau en formulering van conclusies**

Niveau	Niveau van onderzoek moet minstens zijn	Voorbeeld conclusie (C) en advies (A)
1	Ondersteund door ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A.	C: het is aangetoond dat– A: men dient–
2	Ondersteund door ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B.	C: het is aannemelijk– A: men zou –moeten–
3	Niet ondersteund door voldoende onderzoek van niveau A of B	C: er zijn

		aanwijzingen dat– A: men kan–
4	Advies op grond van de mening van de werkgroepleden, niveau D	C, A: de werkgroep is van mening dat–

Tabel 2: Literatuurclassificatie

Zoekvolgorde van artikelen:

- 1 meta-analyse van prospectieve RCT s
- 2 prospectief onderzoek in RCT
- 3 prospectief opgezette cohort
  - a: multicenter-dataverzameling
  - b: monocenter-dataverzameling
- case control studies
- 4 retrospectieve case pooling
  - a: multicenter
  - b: monocenter
- case reports (en kleine aantallen patiënten)
- expert opinion

#### Beschrijving van de literatuur

De antwoorden op de uitgangsvragen (daardoor de aanbevelingen in deze richtlijn) zijn voor zover mogelijk gebaseerd op gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De geselecteerde artikelen zijn door de schrijvende werkgroepleden beoordeeld op kwaliteit van het onderzoek en geclassificeerd naar mate van bewijs, waarbij onderstaande indeling is gebruikt.

Tabel 1: Diagnostische tests: indeling van onderzoeksresultaten naar mate van bewijskracht

A1	Onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische test;
A2	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruikgemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test, en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multiple, diagnostische test een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie;
B	Vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en van de onderzochte populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd.
C	Niet-vergelijkend onderzoek
D	Mening van deskundigen (bijvoorbeeld werkgroepleden)

Tabel 2: Interventiestudies (preventie of therapie): indeling van onderzoeksresultaten naarmate van bewijskracht

A1	Systematische reviews die tenminste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn.
A2	Gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit en met voldoende omvang en consistentie.
B	Gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd: vergelijkend cohortonderzoek, patiënt -controle-onderzoek)

C	Niet-vergelijkend onderzoek
D	Mening van deskundigen (bijvoorbeeld de werkgroepleden)

Tabel 3: Niveau van bewijskracht van de conclusie op basis van het aan de conclusie ten grondslag liggend bewijs

Niveau van bewijs	Conclusie gebaseerd op
1	minimaal 1 systematische review (A1) of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2
2	tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	minimaal 1 onderzoek van niveau A2, B of C
4	mening van deskundigen (bijvoorbeeld de werkgroepleden)

Deze indeling is vooral geschikt voor het beoordelen van de waarde van therapeutische interventies. De waarde van diagnostische en prognostische factoren kunnen niet door gerandomiseerd onderzoek worden beoordeeld. Derhalve kan voor deze vaak zeer uitgebreid onderzochte factoren, hooguit een niveau 3 worden aangegeven.

#### Overige overwegingen

Voor het komen tot een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijk bewijs ook andere aspecten van belang zoals het patiëntenperspectief, organisatorische aspecten en kosten. Deze worden besproken onder het kopje 'overige overwegingen'.

#### Aanbeveling

De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van de wetenschappelijke conclusie, waarbij de overige overwegingen in acht worden genomen.

# Disclaimer

## Disclaimer:

De informatie op de website [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl) en op afgeleide producten van deze website is met de grootst mogelijke zorgvuldigheid samengesteld. Het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) sluit iedere aansprakelijkheid voor de opmaak en de inhoud van de richtlijnen alsmede voor de gevolgen die de toepassing van de richtlijnen in de patiëntenzorg mocht hebben uit. Het IKNL stelt zich daarentegen wel open voor attendering op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van de richtlijnen. Men neme daartoe contact op met de IKNL middels e-mail: [oncoline@iknl.nl](mailto:oncoline@iknl.nl)

## Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen bevatten aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken. Wanneer van een richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden. De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.

## Houderschap richtlijn

De houder van de richtlijn moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen. Onder houder wordt verstaan de verenigingen van beroepsbeoefenaren die de richtlijn autoriseren. Het IKNL draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

## Intellectuele eigendomsrechten

De intellectuele eigendomsrechten met betrekking tot de site [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl) en afgeleide producten van deze website berusten bij het IKNL en houder van de richtlijn. Het is de gebruiker van deze site niet toegestaan de inhoud van richtlijnen (gedeeltelijk) te verveelvoudigen en/of openbaar te maken, zonder de uitdrukkelijke schriftelijke toestemming van het IKNL en houder van de richtlijn. U kunt een verzoek voor toestemming richten aan het IKNL, Postbus 19079, 3501 DB Utrecht. Het IKNL behandelt dit verzoek samen met de relevante houder van de richtlijn.

Het is toegestaan een deeplink op te nemen op een andere website naar de website [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl) of naar richtlijnen op deze website. Tevens mag de informatie op deze internetsite wel worden afgedrukt en/of gedownload voor persoonlijk gebruik.

## Externe links

De website [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl) en afgeleide producten van deze website bevatten links naar websites die door andere partijen dan het IKNL worden aangeboden. Deze links zijn uitsluitend ter informatie. Het IKNL heeft geen zeggenschap over deze websites en is niet verantwoordelijk of aansprakelijk voor de daarop aangeboden informatie, producten of diensten.

## Bescherming persoonsgegevens

Door gebruikers verstrekte persoonsgegevens ten behoeve van de mailservice of de inlogmogelijkheid van <http://www.oncoline.nl/> zullen door het IKNL vertrouwelijk worden behandeld. Gegevens zullen niet worden verstrekt aan derden.