

# Beleid HEPATOCELLULAIR CARCINOOM

## 1. Screening

- Bij cirrose en HCV
- Chronisch leverlijden

## 2. Diagnose

- Trifase CT
  - Arteriële fase + veneuze wash-out
- MRI
- APO via percutane of echo-endoscopische punctie
- Tumormerker = alfa-foetoproteïne

## 3. Differentieel diagnose

- Intrahepatisch cholangiocarcinoma - ook mixed varianten mogelijk
- Fibrolammelaire carcinoma
  - Jongere patiënt, niet-cirrotische lever, tragere evolutie

## 4. Prognose

wordt bepaald door

- Uitgebreidheid ziekte
- Performance status
- Lever functie (Child Pugh)

## 5. Staging

- BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) = meest gebruikt staging systeem

## 6. Moleculair

- Somatisch
  - /
- Germline
  - /

## 7. Behandeling

- Belangrijk is patiënt fitheid EN lever functie (Child Pugh)
- BCLC 0-A = solitair OF  $\leq 3$  van  $< 3\text{cm}$  + goede leverfunctie + goede ECOG
  - Resectie
    - Adjuvante therapie NIET nuttig
  - Ablatie (RFA, MWA)
  - TACE (TransArterieele Chemo-Embolisatie) of TAE (TransArterieele Embolisatie)
  - Levertransplantatie: moet voldoen aan Milaan criteria
    - max 3 letsels  $< 3\text{cm}$  OF solitair letsel  $< 5\text{cm}$
    - geen extrahepatisch
    - geen macrovasculaire invasie
- BCLC B = multinodulair, geen extrahepatische ziekte + goede leverfunctie + goede ECOG
  - TACE of TAE
  - Systemische therapie (cfr infra)
- BCLC C = Portale invasie, extrahepatisch + goede leverfunctie + goede ECOG
  - 1e lijn
    - Atezolizumab (Tecentriq) - Bevacizumab (Avastin) = STANDARD of CARE
      - = Immune Checkpoint Inhibitor + Anti-VEGF
      - Dosis: Atezolizumab 1200mg + Bevacizumab 15mg/kg (q3w)
      - Evidence: IMbrave150 trial = atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) versus sorafenib (sor) met betere OS (NEJM - 2020)
    - Lenvatinib (Lenvima)
      - = Multi Kinase Inhibitor
      - Dosis: 12mg/d ( $> 60\text{kg}$ ) of 8mg/d ( $< 60\text{kg}$  of gereduceerde dosis)
      - Evidence: REFLECT non-inferior trial (Lancet - 2018)
    - Sorafenib (Nexavar)
      - = Multi Kinase Inhibitor
      - Dosis: 2x400mg/d of gereduceerde dosis 2x200mg/d of 1x200mg/d

- Evidence: SHARP trial (NEJM - 2008)
- 2e lijn
  - Regorafenib (Stivarga)
    - = Multi Kinase Inhibitor
    - Dosis: 160mg/d of gereduceerde dosis 120mg/d of 80mg/d in schema 3q4w
    - Evidence: RESORCE trial (Lancet - 2017)
  - Cabozantinib (geen terugbetaling in België)
    - = Multi Kinase Inhibitor
    - Evidence: CELESTIAL trial (NEJM - 2018)
  - Ramucirumab (bij AFP > 400, geen terugbetaling in België)
    - = VEGFR2 inhibitor
    - Evidence: REACH2 trial (Lancet - 2019)
- Immune Checkpoint Inhibitors (geen terugbetaling in België)
  - 1e lijn: geen positief bewijs
  - 2e lijn
    - Nivolumab
      - Evidence: CHECKMATE 040 trial (Lancet - 2017)
    - Ipi / Nivo
      - Evidence: CHECKMATE 040 trial (JAMA - 2020)
    - Pembrolizumab
      - Evidence: KEYNOTE 224 (Lancet - 2018)
- Klassieke chemotherapeutica (weinig evidentie in RCT)
  - mFolfox
  - mFolfiri
  - Lonsurf
  - Taxotere
- Opmerking: Voor Sorafenib, Regorafenib, Lenvatinib is betere strategie om gereduceerde dosis te starten en te verhogen naar optimale dosis voor betere tolerantie
- Toekomst (ongoing trial)
  - LEAP 002: Lenvatinib + Pembrolizumab
  - COSMIC 312: Atezolizumab + Cabozantinib
  - CHECKMATE 9DW: Nivo + Ipi
  - HIMALAYA: Durvalumab + Tremelimumab
  - RATIONALE 301: Tislelizumab
  - STOP-HCC: Y90 + Sorafenib

- BCLC D = end stage liver failure
  - Best Supportive Care

## 8. BELANGRIJKSTE VERANDERINGEN VAN LAATSTE 5 jaar

- Nieuwe standard of care 1<sup>e</sup> lijn = Atezolizumab-Bevacizumab
- Voorgesteld behandelingsplan in niet-reseceerbare ziekte
  - 1<sup>e</sup> lijn Atezolizumab-Bevacizumab
  - 2<sup>e</sup> lijn Sorafenib
  - 3<sup>e</sup> lijn Regorafenib
  - Latere lijnen: mFolfox, Taxol
- Meer TAE dan TACE
- Veelbelovende studies met combinaties Immune Checkpoint Inhibitor + multi-kinase inhibitor