

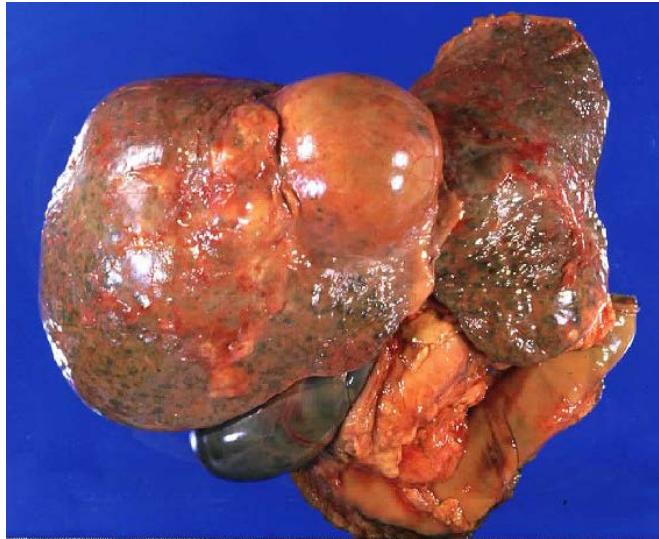
# Hepatocellular carcinoma

## DLW 2019

Dave Sprengers, MD PhD  
Erasmus MC University Medical Center  
[d.sprengers@erasmusmc.nl](mailto:d.sprengers@erasmusmc.nl)

**Nothing to disclose**

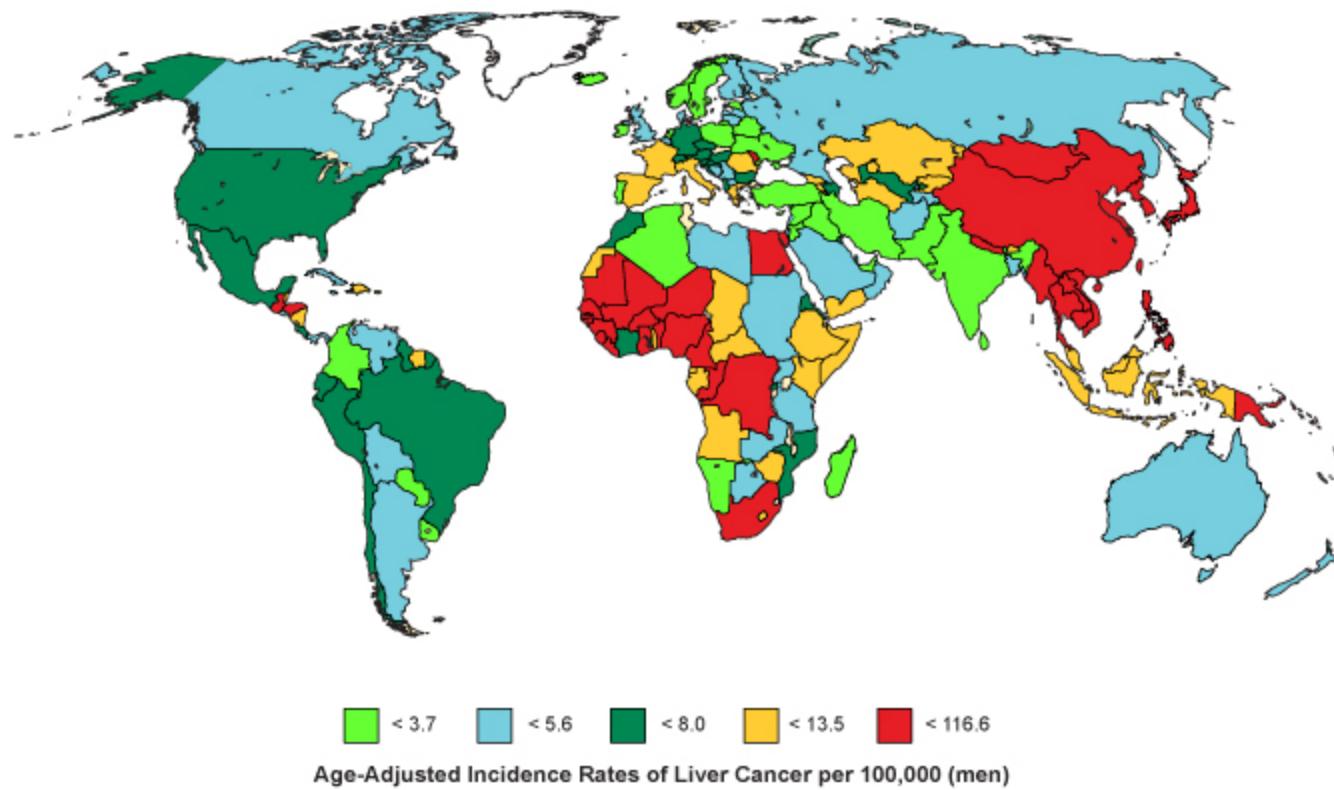
# Hepatocellular Carcinoma (HCC)



- Primary malignancy of the liver
- 5<sup>th</sup> most frequent neoplasm worldwide<sup>1</sup>
- 2<sup>nd</sup> most common cause of cancer death in the world (and rising!)<sup>1</sup>
- At time of diagnosis 15% of patients can be cured

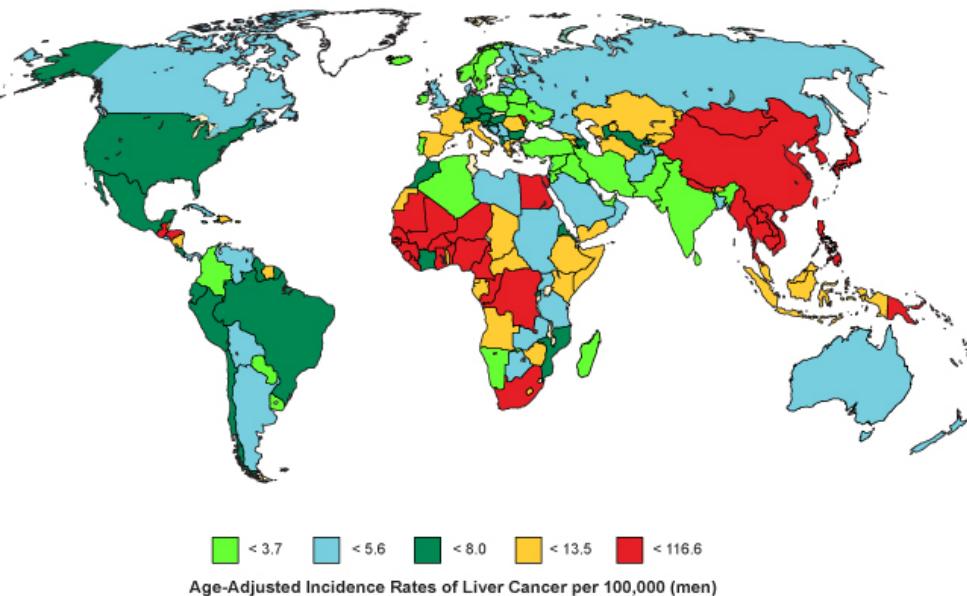
<sup>1</sup>EASL guideline HCC 2018

# HCC Incidence

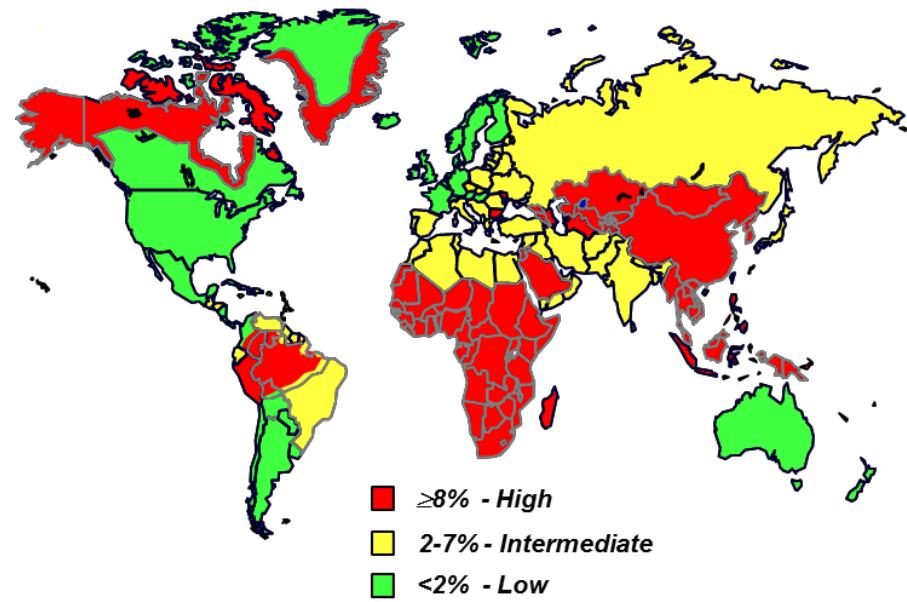


# Incidence

HCC

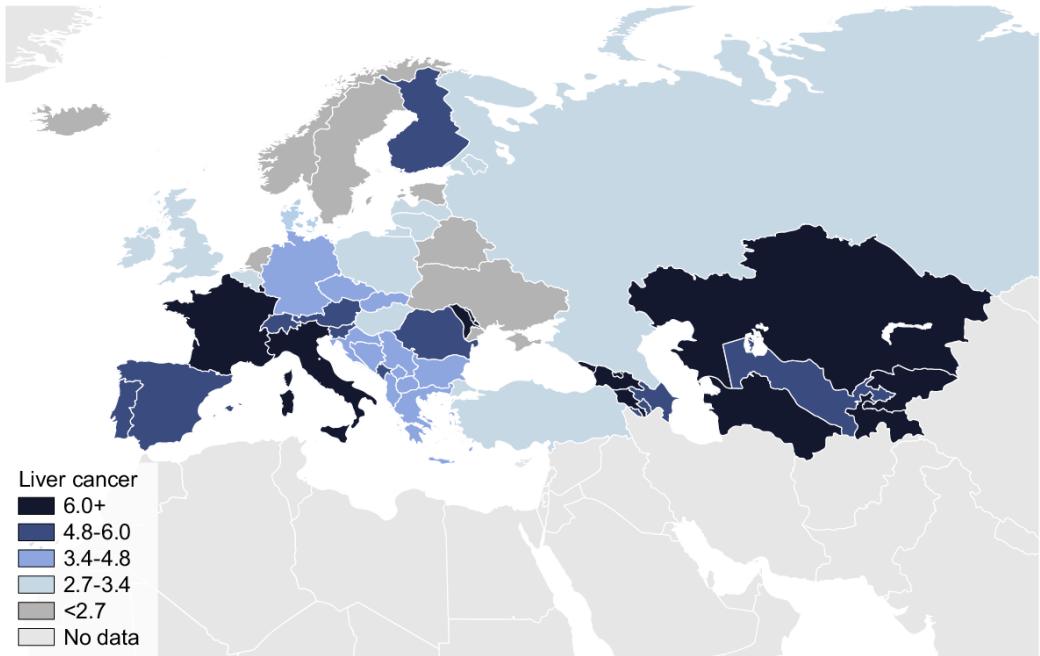


HBV



- Two most important risk factors: HBV, HCV  
(80% of HCC due to HBV/HCV)

# Incidence



## Population numbers

Italy	10,733	The Netherlands	475
Germany	9,202	Croatia	466
France (metropolitan)	8,332	Republic of Moldova	448
Russian Federation	6,812	Slovakia	398
Spain	5,522	Belarus	327
United Kingdom	4,186	Bosnia Herzegovina	314
Romania	2,214	Denmark	311
Poland	1,998	Ireland	239
Ukraine	1,567	Slovenia	216
Greece	1,054	Norway	190
Portugal	1,004	Lithuania	175
Austria	955	Albania	171
Czech Republic	919	Latvia	154
Switzerland	811	FYR Macedonia	135
Serbia	799	Luxembourg	68
Belgium	645	Estonia	64
Bulgaria	640	Cyprus	56
Hungary	630	Montenegro	51
Finland	620	Malta	19
Sweden	490	Iceland	10

**Fig. 1. Incidence rates of primary liver cancer according to geographical distribution in Europe.** Total numbers per country and age-adjusted incidence rates per 100,000 of liver cancer in Europe in 2012. The colour intensity is proportional to the magnitude of incidence. Available from: <http://globocan.iarc.fr>. Data refer to all primary liver cancers (hepatocellular carcinoma, intrahepatic cholangiocarcinoma and liver cancer of mixed differentiation). Source: GLOBOCAN 2012, IARC -29.11.2017

**B**

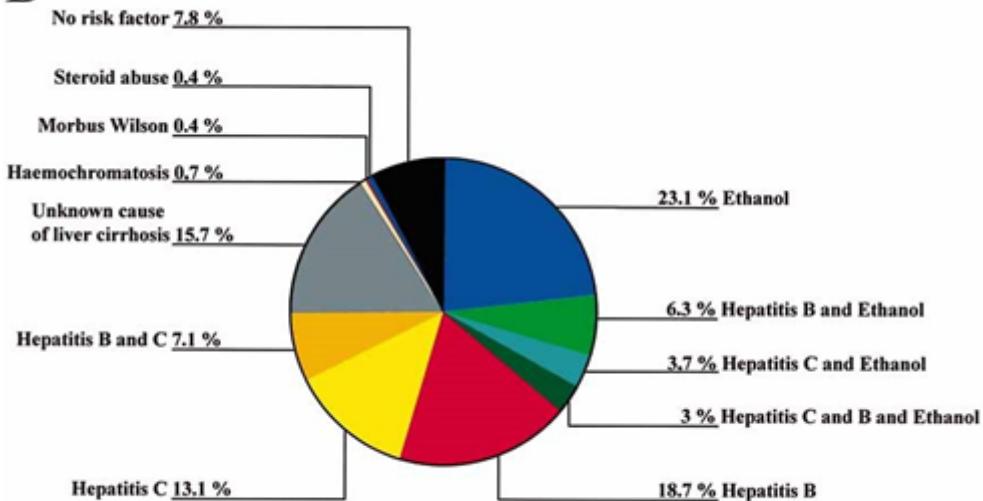


Fig. 1. A. Hepatitis B and C infection as etiological factors recorded in 268 patients with hepatocellular carcinomas. B. Etiological factors recorded in 268 patients with hepatocellular carcinoma.

Table 1. Patient characteristics of 1221 cases with hepatocellular carcinoma subdivided according to presence or absence of cirrhosis

	Total group	Cirrhosis	No cirrhosis	P-value <sup>a</sup>
Patient number	1221 (100)	983 (81)	238 (19)	
Male sex	936 (77)	779 (79)	157 (66)	< 0.001
Age at HCC diagnosis	63 (8–91)	63 (8–91)	65 (11–88)	0.514
BMI [mean (SD)]	26.7 (5.0)	27.1 (5.0)	25.4 (4.7)	< 0.001
Etiology				< 0.001
Alcohol	349 (29)	312 (32)	37 (16)	
Chronic viral hepatitis				
HBV	197 (16)	162 (16)	35 (15)	
HCV	249 (20)	236 (24)	13 (6)	
Coinfection	19 (2)	18 (2)	1 (< 1)	
Hemochromatosis	37 (3)	29 (3)	8 (3)	
NAFLD	181 (15)	114 (12)	67 (28)	
Others	43 (3)	39 (4)	4 (2)	
No risk factors known	146 (12)	73 (7)	73 (30)	
ALT (U/l)	47 (4–1193)	49 (4–1193)	39 (8–712)	< 0.001
AST (U/l)	66 (14–8678)	71 (15–8678)	46 (14–1344)	< 0.001
Albumin	38 (13–62)	37 (13–58)	43 (16–62)	< 0.001
Platelets	146 (8–985)	125 (8–985)	259 (62–724)	< 0.001
INR	1.1 (0.8–2.9)	1.2 (0.8–2.9)	1.0 (0.8–1.8)	< 0.001
PT	13.9 (9.7–36.7)	14.3 (10.0–36.2)	12.3 (9.7–36.7)	< 0.001
APRI	1.6 (0.1–304)	2.0 (0.1–304)	0.6 (0.1–32)	< 0.001
MELD score	9 (6–33)	10 (6–33)	7 (6–29)	< 0.001

- Viral hepatitis (HBV/HCV)
- Alcohol
- Non-alcoholic fatty liver disease<sup>1</sup>

# HCC

## Clinical features

Atypical!

- Asymptomatic
- Decompensation of liver disease
- Paraneoplastic syndromes (hypoglycemia, hypercalcemia, diarrhea)
- Liver abscess
- Obstructive jaundice
- Fever

Extrahepatic metastases are present at the time of diagnosis in 10 to 15 percent of cases, more common in patients with advanced stage primary tumors (>5 cm, large vessel vascular invasion)

- Lung
- Intra-abdominal lymph nodes
- Bone
- Adrenal glands
- Brain

Patients at high risk for HCC vs patients with low risk for HCC

## Surveillance in patients at risk!

**Table 3. Recommendations for HCC surveillance: Categories of adult patients in whom surveillance is recommended.**

- Cirrhotic patients, Child-Pugh stage A and B (**evidence low; recommendation strong**)
- Cirrhotic patients, Child-Pugh stage C awaiting liver transplantation (**evidence low; recommendation strong**)
- Non-cirrhotic HBV patients at intermediate or high risk of HCC\* (according to PAGE-B<sup>†</sup> classes for Caucasian subjects, respectively 10–17 and  $\geq 18$  score points) (**evidence low; recommendation weak**)
- Non-cirrhotic F3 patients, regardless of aetiology may be considered for surveillance based on an individual risk assessment (**evidence low; recommendation weak**)

\* Patients at low HCC risk left untreated for HBV and without regular six months surveillance must be reassessed at least yearly to verify progression of HCC risk.

<sup>†</sup>PAGE-B (Platelet, Age, Gender, hepatitis B) score is based on decade of age (16–29 = 0, 30–39 = 2, 40–49 = 4, 50–59 = 6, 60–69 = 8,  $\geq 70 = 10$ ), gender (M = 6, F = 0) and platelet count ( $\geq 200,000/\mu\text{l} = 0$ ,  $100,000\text{--}199,999/\mu\text{l} = 1$ ,  $< 100,000/\mu\text{l} = 2$ ): a total sum of  $\leq 9$  is considered at low risk of HCC (almost 0% HCC at five years) a score of 10–17 at intermediate risk (3% incidence HCC at five years) and  $\geq 18$  is at high risk (17% HCC at five years).<sup>114</sup>

## Surveillance in patients at risk!

**TABLE 1. PATIENTS AT THE HIGHEST RISK FOR HCC**

Population Group	Threshold Incidence for Efficacy of Surveillance (>0.25 LYG; % per year)	Incidence of HCC
<u>Surveillance benefit</u>		
Asian male hepatitis B carriers over age 40	0.2	0.4%-0.6% per year
Asian female hepatitis B carriers over age 50	0.2	0.3%-0.6% per year
Hepatitis B carrier with family history of HCC	0.2	Incidence higher than without family history
African and/or North American blacks with hepatitis B	0.2	HCC occurs at a younger age
Hepatitis B carriers with cirrhosis	0.2-1.5	3%-8% per year
Hepatitis C cirrhosis	1.5	3%-5% per year
Stage 4 PBC	1.5	3%-5% per year
Genetic hemochromatosis and cirrhosis	1.5	Unknown, but probably >1.5% per year
Alpha-1 antitrypsin deficiency and cirrhosis	1.5	Unknown, but probably >1.5% per year
Other cirrhosis	1.5	Unknown
<u>Surveillance benefit uncertain</u>		
Hepatitis B carriers younger than 40 (males) or 50 (females)	0.2	<0.2% per year
Hepatitis C and stage 3 fibrosis	1.5	<1.5% per year
NAFLD without cirrhosis	1.5	<1.5% per year

Abbreviation: LYG, life-years gained.

### Surveillance in patients at risk!

- Surveillance should be performed by experienced personnel in all high-risk populations using abdominal ultrasound every six months (sens 60% (95% CI 44-76%), spec 97% (95% CI 95-98%))
- Tumour biomarkers for accurate early detection are still lacking. The data available show that the biomarkers tested (i.e. AFP, AFP-L3 and DCP) are suboptimal in terms of cost-effectiveness for routine surveillance of early HCC
- Multidetector CT or dynamic MR imaging are not cost-effective for surveillance in general, because of the considerable rate of false-positive findings and the need to use contrast agents to achieve adequate sensitivity.
- The role of surveillance for patients with NAFLD without cirrhosis is unclear (evidence low).

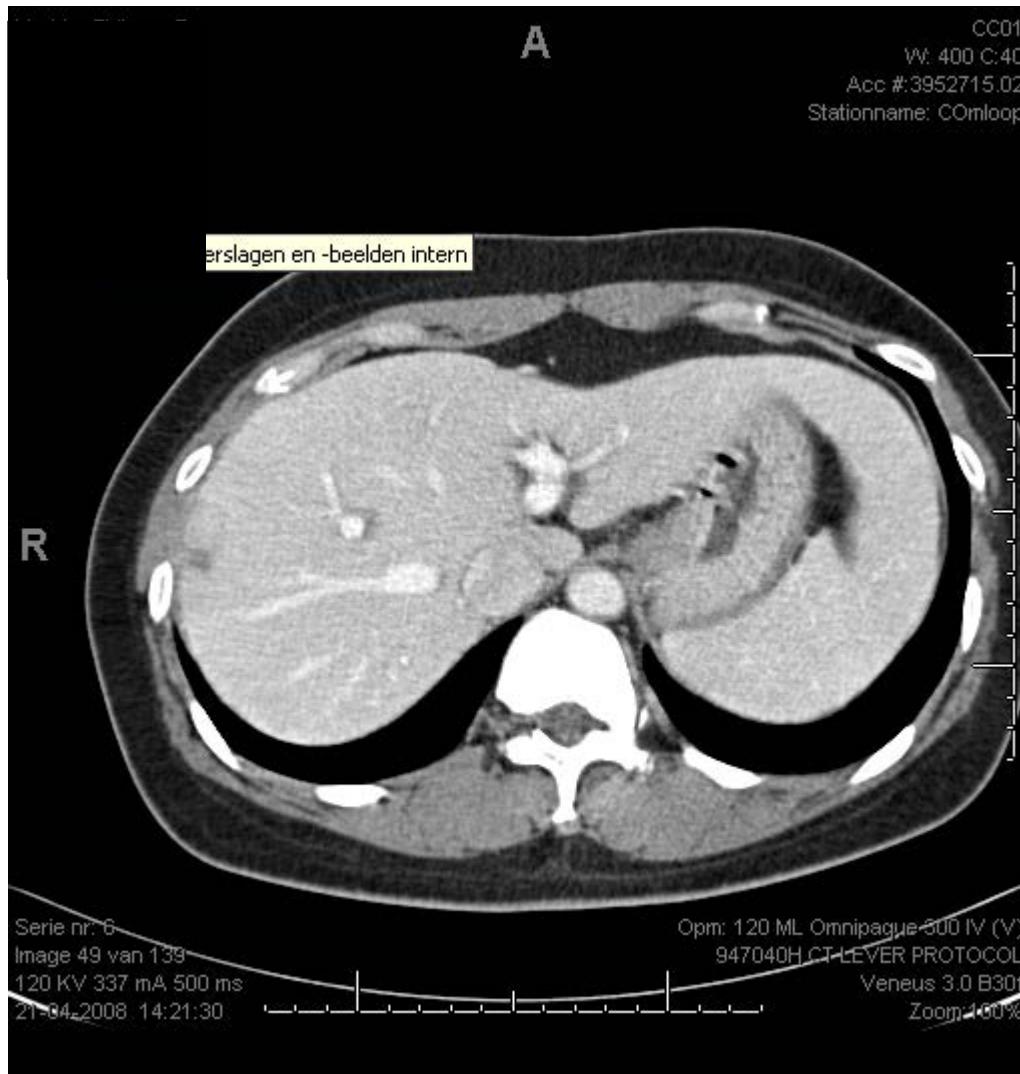
- Diagnosis of HCC in cirrhotic patients should be based on non-invasive criteria and/or pathology. In non-cirrhotic patients, diagnosis of HCC should be confirmed by pathology.
- Non-invasive criteria can only be applied to cirrhotic patients for nodule(s)  $\geq 1$  cm, in light of the high pre-test probability and are based on imaging techniques obtained by multiphasic CT, dynamic contrast-enhanced MRI or CEUS



- Vaccination!
- Antiviral therapy
- Dietary measurements: coffee consumption (hazard ratio 0.49; 95% CI 0.36–0.66)
  
- (Chemo-prophylaxis: statins, metformin, acetylsalicylic acid)

MDO

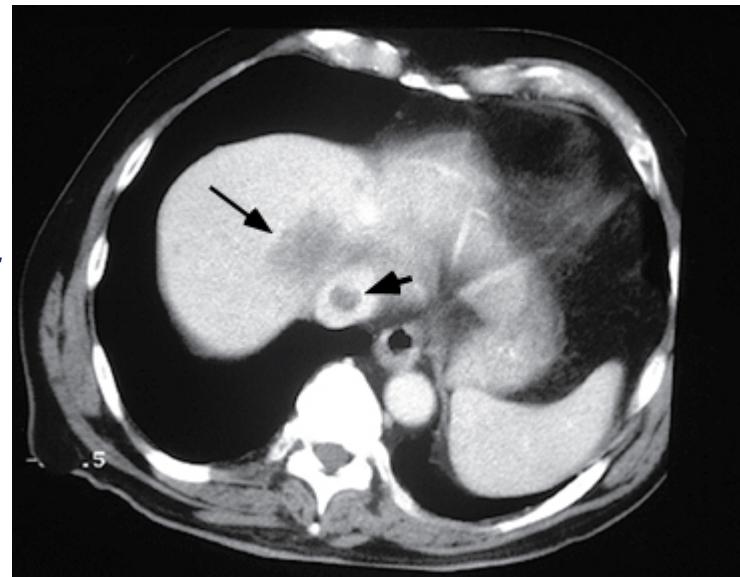
- Pt A
- Pt B
- Pt C
- Pt D



Chinese vrouw 52jr, HBV pos met voor HCC verdachte lesie van circa 2,5 cm groot in segment 8 op de overgang naar 5 in een niet-cirrotische lever.

# Partiële hepatectomie

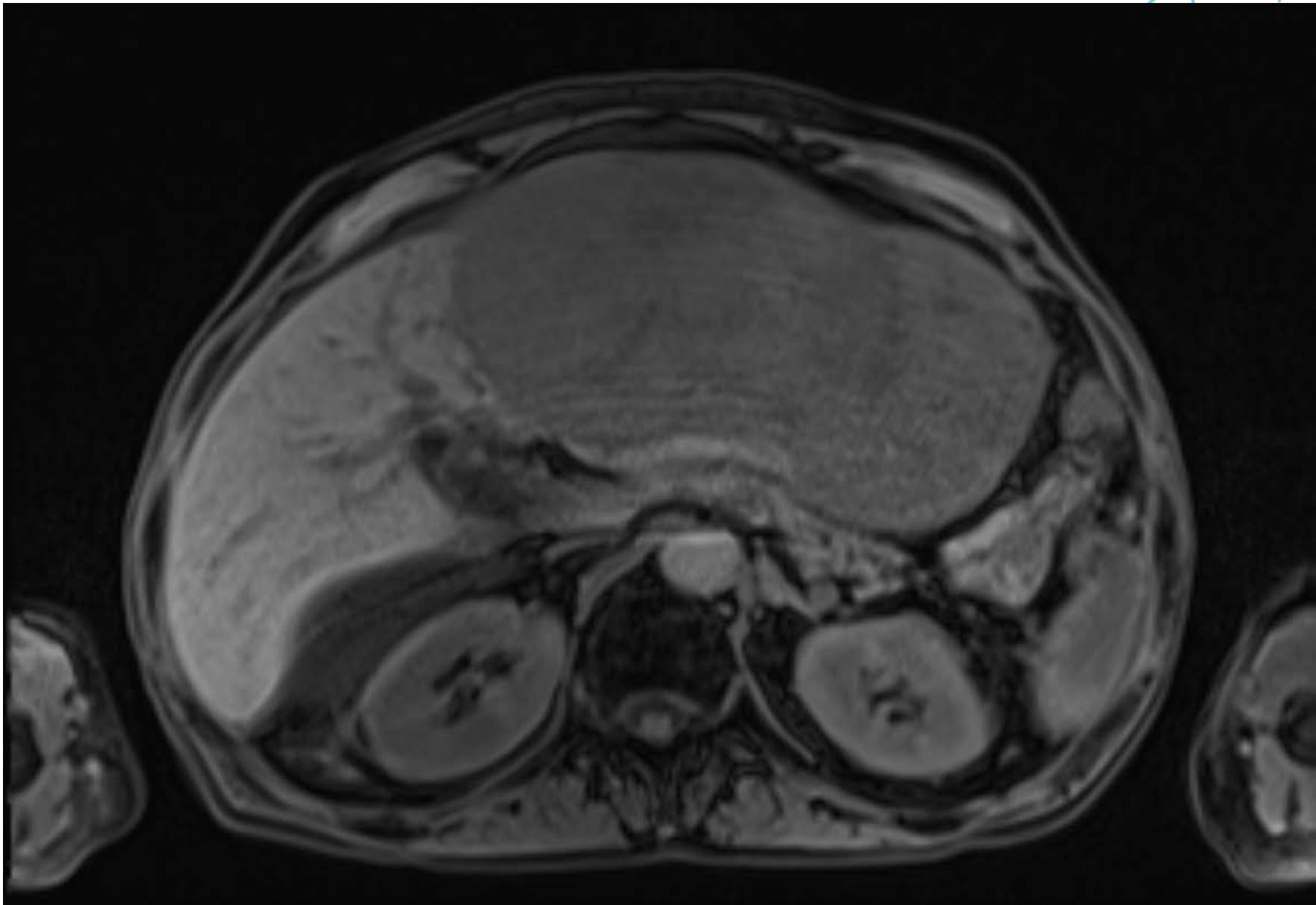
- *De curatieve therapie van voorkeur*
- *Geschikt voor patiënten met:*
  - 1) *HCC beperkt tot lever*
  - 2) *Geen aanwijzingen voor invasieve groei*
  - 3) *Acceptable leverfunctie (CP-A)*
  - 4) *Geen portale hypertensie*
- *Afhankelijk van geografische regio komt 15-30% van de patiënten in aanmerking voor curatieve partiële hepatectomie.*
- *50% van de patiënten die wordt verwezen naar de chirurg ondergaat daadwerkelijk een resectie.*



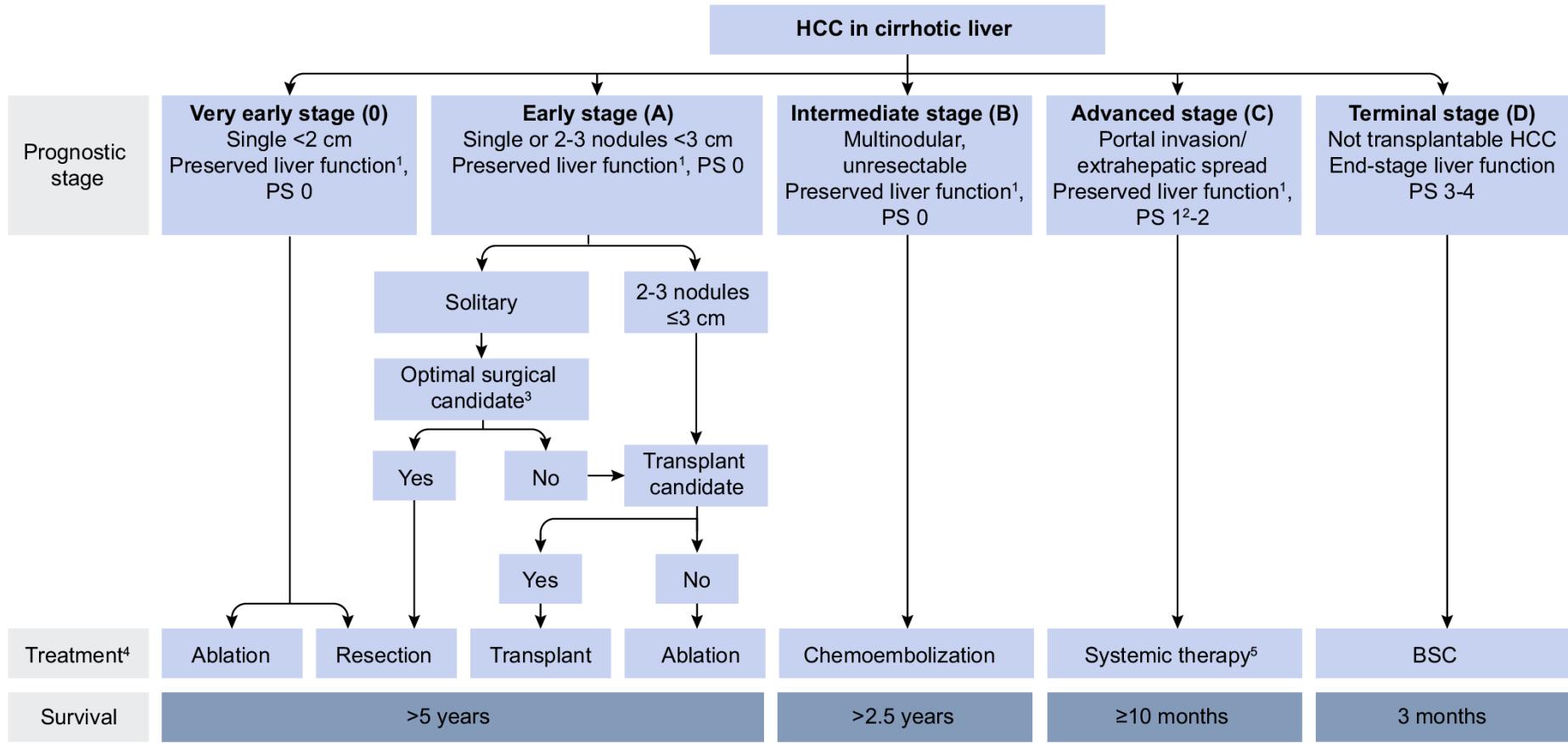
# Partiele hepatectomie

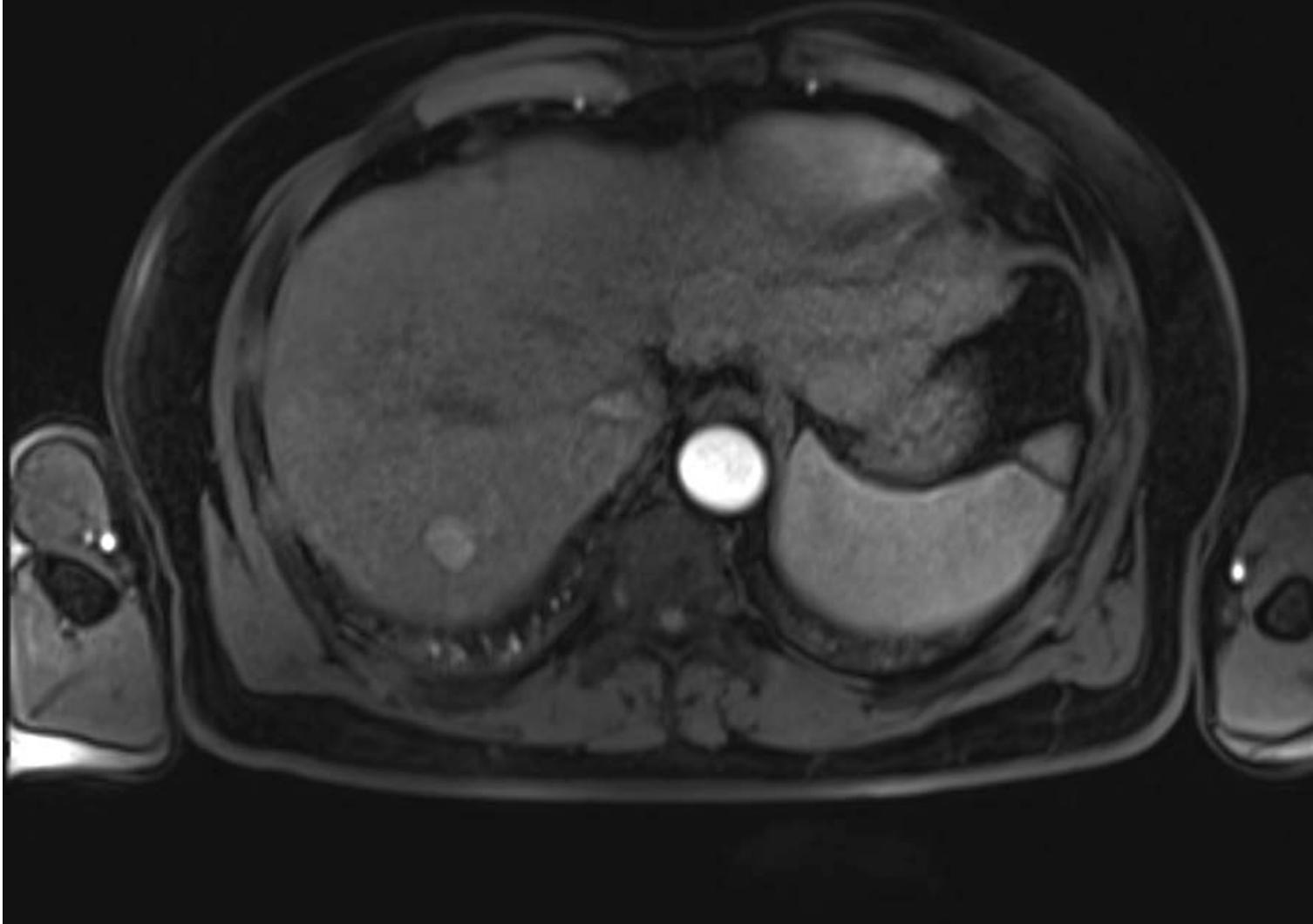
- *5jrs-survival: 40-90%*
- *Onafhankelijke voorspellers prognose:*
  - 1)  $\text{AFP} > 1000 \text{ug/L}$
  - 2) *invasieve groei*
  - 3) *meerdere tumoren (> tumor omvang)*
  - 4) *ernstige fibrose / cirrose*
- *Operatie mortaliteit kan oplopen tot 5-10%, maar is te beperken door zorgvuldige patiëntselectie en evt vena porta-embolisatie.*
- *Onduidelijke rol voor (neo-)adjuvante behandeling.  
“Downstaging” leidt niet tot verbeterde survival.*

60jr NASH cirrose CP-A zonder portale hypertensie



# Modified BCLC staging system and treatment strategy





Man 72jr met een CP-A levercirrose obv HCV infectie en portale hypertensie  
met 1 leverhaard suspect voor HCC (2cm) en 2 andere atypische lesies

# RFA voor HCC

- *Principe:*

*Radiofrequente thermische energie vernietigt tumorweefsel ter plaatse van het HCC*

- *Doel:*

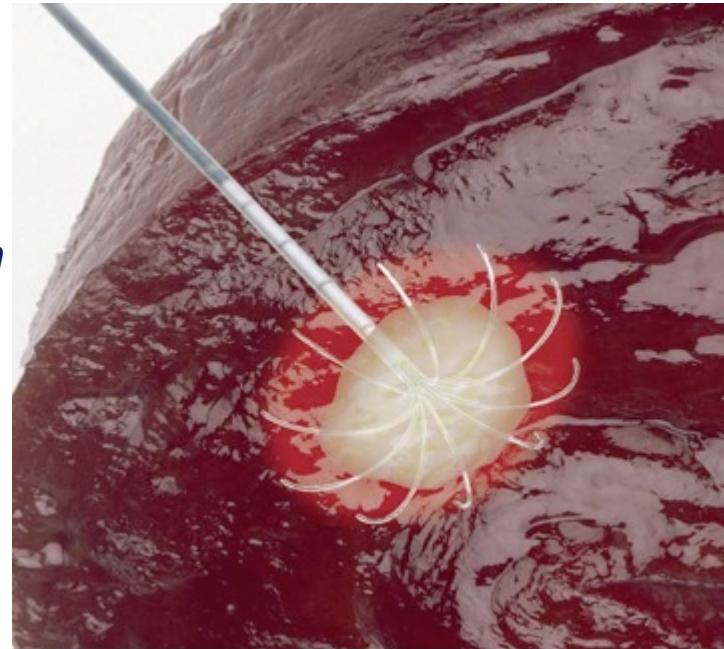
*Thermische cytolysis van de tumor incl een 1cm marge met non-HCC weefsel.*

- *Open of percutaan*

- *Beste resultaat bij tumoren tot 4cm*

- *Doelgroep:*

*Patiënten die niet in aanmerking komen voor curatieve resectie, en die tot de lever beperkte ziekte hebben. Bij voorkeur HCC omvang <5cm en CP-A of CP-B*



# RFA voor HCC

- *Principe:*

*Soms zijn meerdere passages noodzakelijk*

- *Complete respons gerapporteerd: 80-90% indien lesie <3cm!*

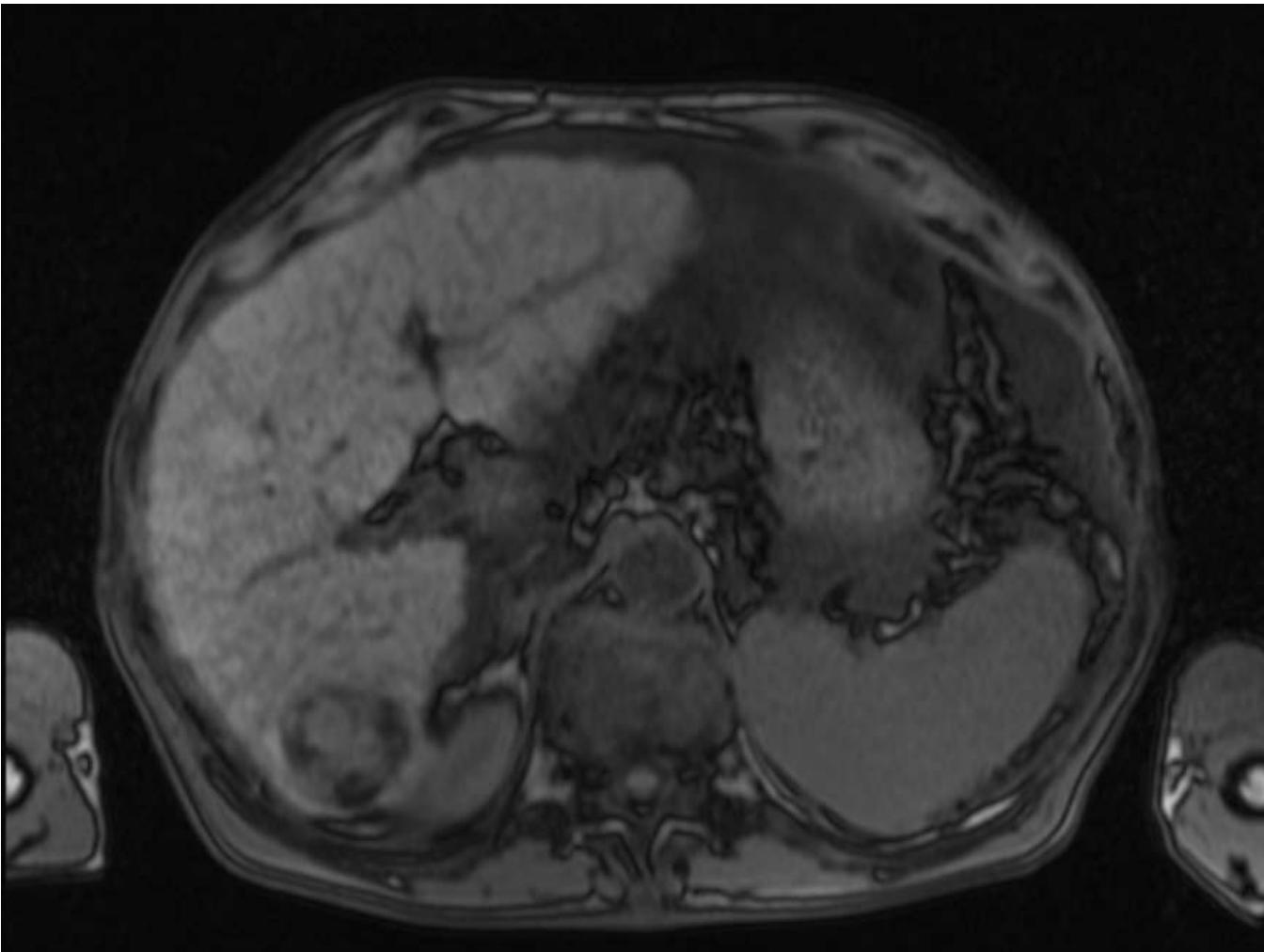
→ *3jr survival voor lesies: >5cm, 2.1 tot 5cm, en ≤2cm zijn 59, 74, en 91% resp.*  
*(Tateishi et al, Cancer 2005; 103:1201)*

*Cave:*

*“Heat sink” fenomeen*

*Lokale recurrence 3-36%*

*Complicaties (2-11%): perforatie (colon/diafragma), porta thrombose, abces, pneu,*  
*needle tract seeding*



*Man 70jr met CPB7 levercirrose obv alcohol abusus met voor  
HCC verdachte lesie van 4,5 cm  
in segment 6/7*

# TACE voor HCC

## - Principe:

Bloedtoevoer HCC is vooral arterieel.

Embolisatie van de voedende arterie verstoort het cellulaire metabolisme waardoor chemotherapie mogelijk beter werkt

## - Optimale techniek niet bekend:

cisplatinum vs. doxorubicine vs. mitomycine

TACE vs. TAE

## - Vooral gebruikt indien resectie/RFA onmogelijk

→ grote tumoren

→ winst in survival is beperkt (Marelli et al 2007; OS 18 ±9mnd)

→ Geobjectieveerde respons 16-60%pten

→ Nooit bewezen superieur boven systemische therapie!



## - Complicaties

Post-embolisatie syndroom (60-80%): koorts, buikpijn, N, V

Zelden: leverfalen, GI-bloeding, galwegschade, abces

## - Doelgroep: patiënten die niet in aanmerking komen voor curatieve resectie/RFA, met open vena porta en CP-A of CP-B

# Levertransplantatie voor HCC

# Levertransplantatie voor HCC

- Mazzaferro et al NEJM 1996:  
LTx bij patiënten met HCC  $\leq 5\text{cm}$  of max 3 HCC met max diameter van 3cm, zonder invasieve groei of aanwijzingen voor (loco-regionale) metastasering, zou kunnen leiden tot 4jr overleving van 75%.
  - **Milaan criteria**
  - Overall survival na LTx is vergelijkbaar met patiënten die curatieve partiële resectie ondergaan, maar LIJKT beter dan de subgroep patiënten met HCC in cirrotische lever die enkel partiële resectie ondergaan

# Levertransplantatie voor HCC

## Allocatie van donorlevers

- Tekort aan organen; prioriteren op ernst van leverziekte

→ Model for End-stage Liver Disease (MELD score)

$$\text{MELDScore} = 10 * ((0.957 * \ln(\text{Creatinine}/88.4)) + (0.378 * \ln(\text{Bilirubin}/17.1)) + (1.12 * \ln(\text{INR}))) + 6.43$$

→ Berekent kans op overlijden in eerste 3mnd

MELD 9: 1,9%, MELD 40: 71%

# Levertransplantatie voor HCC

## Allocatie van donorlevers

- Tekort aan organen; prioriteren op ernst van leverziekte
  - Ptn met HCC hebben niet noodzakelijk een hoge MELD

### Standaard MELD-exceptie

- “Nadelen”:  
lager risico op drop-out en hogere kans op  
transplantatie:  
HCC vs non-HCC resp: 3.2–5.4% vs. 8.4–11.5% en 46% vs. 29.3% na 3mnd
- Dus “eerlijker” MELD gewenst, maar cave balans  
tussen drop-out en post-LTx beloop (bv recidief kans)

# Levertransplantatie voor HCC

## Overbruggende therapie

- Tekort aan organen; wachttijd 6-12mnd
  - Drop-out kans verlagen
  - Overbruggende therapie om
    - 1) Binnen Milaan-criteria te blijven
    - 2) Mogelijk post-LTx beloop gunstig te beïnvloeden  
(minder recidief)
  - Alle mogelijke interventies (TACE, RFA, resectie...)  
Maar niet risicolosoos!

# Levertransplantatie voor HCC

## Downstaging

- Lokale therapie gebruiken om binnen de Milaan-criteria te komen  
of “Up-to-seven” criteria, UCLF etc
- Streven naar vergelijkbare post-LTx resultaten (survival, recidief kans...) in ge-downstage-te vs niet-ge-downstage-te groepen
  - Houdt rekening met “biologisch gedrag” (wachttijd na downstagen, aandacht voor tumormarkers als aFP)
  - Huidige data suggereert dat downstaging kan

# Aanvullende therapie voor HCC

## → Systemische therapie voor advanced disease

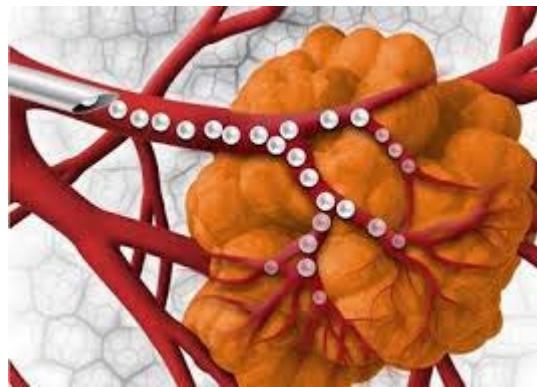
- 1) sorafenib, lenvatinib
- 2) regorafenib, (cabozantinib)
- 3) immunotherapie (nivolumab, pembrolizumab,...)

# Aanvullende therapie voor HCC

→ SBRT vs TACE



→ SIRT vs systemische therapie



# Hepatocellular carcinoma

## DLW 2019

Dave Sprengers, MD PhD  
Erasmus MC University Medical Center  
[d.sprengers@erasmusmc.nl](mailto:d.sprengers@erasmusmc.nl)