

ELSEVIER

JOURNAL OF HEPATOLOGY

The Home of Liver Research

EASL Clinical Practice Guidelines:
**Management of
hepatocellular carcinoma**

**FAKULTNÍ
NEMOCNICE
BRNO**

EASL doporučení u HCC

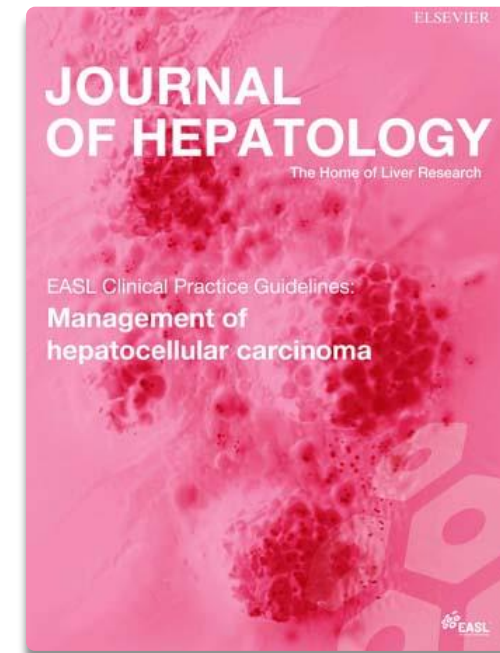
MUDR. HANA PETRÁŠOVÁ PH.D.

KLINIKA RADIOLOGIE A NUKLEÁRNÍ MEDICÍNY
FN BRNO A LF MU



EASL Clinical Practice Guidelines u HCC

- ▶ Účelem tohoto dokumentu je pomoci lékařům, pacientům, poskytovatelům zdravotní péče a tvůrcům zdravotnické politiky z Evropy a celého světa v rozhodovacím procesu na základě aktuálně dostupných důkazů. Uživatelé těchto pokynů by si měli být vědomi toho, že doporučení jsou určena pro usměrnění klinické praxe za okolností, kdy jsou k dispozici všechny možné zdroje a terapie jsou k dispozici. Měli by se tedy přizpůsobit doporučením místních předpisů.
- ▶ Tyto pokyny EASL pro klinickou praxi jsou aktuální a průběžně aktualizované - po roce 2023 skončí jejich platnost.
- ▶ Definují použití sledování, diagnostiky a léčebných strategií doporučených pro pacienty s HCC.
- ▶ STATE OF THE ART



Epidemiologie

- ▶ HCC – maligní tumor vycházející z hepatocytů, nejčastější primární maligní tumor jater (80%)
- ▶ Incidence HCC se postupně zvyšuje s rostoucím věkem ve všech populacích a vrcholu dosahuje v 70 letech.
- ▶ Výskyt HCC vykazuje značnou geografickou nerovnováhu, přičemž nejvyšší incidence je ve východní Asii (více než 50 % případů se vyskytuje v Číně) a v subsaharské Africe, které dohromady představují přibližně 85 % všech případů. V Evropě je incidence nižší s výjimkou jižní Evropy, kde je incidence zejména u mužů je výrazně vyšší.

Nation	M	F
Albania	5.8	2.9
Austria	9.3	2.9
Belgium	3.3	1.5
Bosnia-Erzegovina	4.3	1.5
Bulgaria	5.6	2.2
Croatia	7.7	2.4
Czech Republic	5.9	2.4
Denmark	4.0	1.3
Estonia	3.5	1.5
Finland	5.8	2.4
France	10.5	2.2
Germany	6.2	2.2
Great Britain	3.8	1.7
Greece	5.2	2.0
Netherland	2.0	0.8
Hungary	7.5	2.0
Ireland	3.4	1.5
Italy	13.4	4.4
Latvia	4.6	1.8
Lithuania	4.1	1.4
Luxembourg	9.8	3.8
Macedonia	5.3	2.3
Moldova	14.2	4.6
Montenegro	5.3	2.5
Norway	2.2	1.0
Poland	3.1	1.5
Portugal	3.5	1.2
Romania	8.1	3.0
Russia	4.4	1.9
Serbia	4.8	2.6
Slovenia	5.4	1.8
Spain	9.6	2.5
Sweden	3.2	1.4
Switzerland	7.8	2.3
Ukraine	3.2	1.6

Incidence primárního maligního tumoru jater podle geografické distribuce v Evr



Etiologie a rizikové faktory

- ▶ Přibližně 90 % HCC je spojeno se známou základní etiologií, nejčastěji s chronickou virovou hepatitidou (B a C), zvýšeným příjmem alkoholu a expozicí aflatoxinům.
- ▶ V západním světě pouze 20 % případů může být připisováno infekci HBV, zatímco chronická hepatitida C se zdá být hlavním rizikovým faktorem.
- ▶ Cirhóza je důležitým rizikovým faktorem pro vznik HCC a může být způsobena chronickou virovou hepatitidou, chronickým nadužíváním alkoholu, získanými a dědičnými metabolickými onemocněními. Všechny etiologické formy cirhózy mohou být komplikovány tvorbou nádorů.
- ▶ NAFLD se stává významnou příčinou HCC v rozvinutých regionech (metabolický sy, USA), vznik HCC v necirhotickém terénu!!!
- ▶ Až u 1/3 cirhotických pacientů dojde během života k rozvoji HCC



Geografické rozložení hlavních rizikových faktorů primárního karcinomu jater

	Alkohol (%)	HBV (%)	HCV (%)	Jiné (%)
Evropa				
Západní	32	13	44	10
Střední	46	15	29	10
Východní	53	15	24	8

Prevence

- ▶ Plošné očkování proti infekci HBV – doporučení WHO pro všechny novorozence a vysoce rizikové skupiny.
- ▶ Antivirová léčba u pacientů s chronickou infekcí hepatitidou B a C.
- ▶ Kontrola rizikových faktorů.
- ▶ Identifikaci rizikových skupin a implementace screeningových programů. Pacienti s vysokým rizikem vzniku HCC by měli být zařazeni do programů sledování. Těmito potřebami by se měly zabývat vládní agentury zabývající se zdravotní politikou a výzkumem.

Skupiny s vysokým rizikem

Kategorie dospělých pacientů, u kterých je dle EASL doporučené sledování:

- Pacienti s cirhózou, Child-Pughovo stadium A a B
- Pacienti s cirhózou, Childovo-Pughovo stadium C, kteří čekají na transplantaci jater
- Pacienti s HBV bez cirhózy se středním nebo vysokým rizikem HCC* (podle tříd PAGE-B† pro osoby kavkazské rasy, resp. 10-17 a ≥ 18 bodů (Platelet, Age, Gender, hepatitis B) score is based on decade of age))
- U pacientů bez cirhózy s F3 stádiem fibrózy, bez ohledu na etiologii, lze zvážit sledování na základě individuálního posouzení rizika

Metody sledování I

- ▶ Cílem sledování je dosažení snížené úmrtnosti související s onemocněním. Toho se obvykle dosahuje diagnostikováním nemoci v raném stádiu.
- ▶ V západním světě vzniká hepatocelulární karcinom (HCC) až v 90 % případů na cirhotickém podkladě [87].
- ▶ Sledování by měl provádět zkušený personál u všech vysoce rizikových populací pomocí ultrazvuku břicha každých šest měsíců.
- ▶ Ultrazvuk (US) je metodou volby a často se používá nad rámec sledování HCC ke sledování dalších stavů, jako je rozvoj portální hypertenze, včetně vzniku ascitu nebo trombózy portální žíly.
- ▶ Nádorové biomarkery pro přesnou včasnou detekci stále chybí. Dostupné údaje ukazují, že testované biomarkery (tj. AFP, AFP-L3 a DCP) nejsou z hlediska cost-efektivity pro rutinní sledování časného HCC optimální.

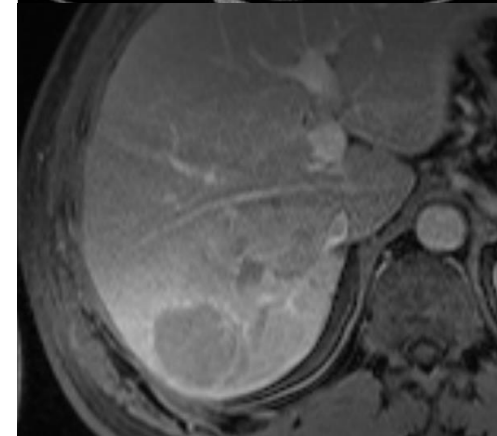
Metody sledování II

- ▶ Ultrasonografie - při použití jako sledovací test má přijatelnou diagnostickou přesnost (senzitivita se pohybuje od 58 do 89 %; specifita je vyšší než 90 %). Metaanalýza zahrnující 19 studií ukázala, že USG sledování odhalilo většinu nádorů HCC dříve, než se klinicky projevily, se souhrnnou senzitivitou 94 %. USG však byla méně účinná při odhalování časných stadií HCC se senzitivitou pouze 63 %.
- ▶ +++ UZ absence rizik, neinvazivita, dobrá tolerance pacienty a relativně nízká cena, schopnost včas odhalit nástup dalších komplikací cirhózy. Přesto je UZ detekce HCC na cirhotickém podkladě náročnou disciplínou, zejména v případě velmi hrubé echotextury jater, která může ztížit identifikaci malých nádorů.
- ▶ Výtěžnost UZ v časně detekci HCC je vysoce závislá na kvalitě vyšetřujícího a kvalitě vybavení.



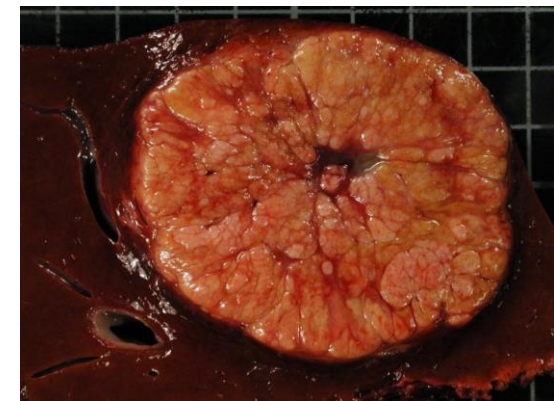
Metody sledování III

- ▶ Multidetektorové CT nebo dynamické MR zobrazení nejsou pro samotné sledování pacientů cost-efektivní.
- ▶ Tyto techniky by měly být zařazeny v případech, kdy obezita, artefakty ze střevních plynů event. deformace hrudní stěny brání adekvátnímu UZ hodnocení. I za těchto okolností je riziko radiace v důsledku opakované expozice při CT vyšetření a vysoké náklady na MR a nutnost podání kontrastní látky s přidruženým rizikem alergické reakce a zjištěná akumulace gadolinia v mozku [122] činí jejich použití při dlouhodobém sledování velmi diskutabilním.
- ▶ AFP - suboptimální výpovědní hodnota sérologického testu v režimu sledování.
 1. kolísající hladiny AFP u pacientů s cirhózou mohou odrážet vzplanutí infekce HBV nebo HCV, zhoršení základního jaterního onemocnění nebo rozvoj HCC.
 2. pouze malá část nádorů v časném stadiu (10-20 %) vykazuje abnormální sérové hladiny AFP.



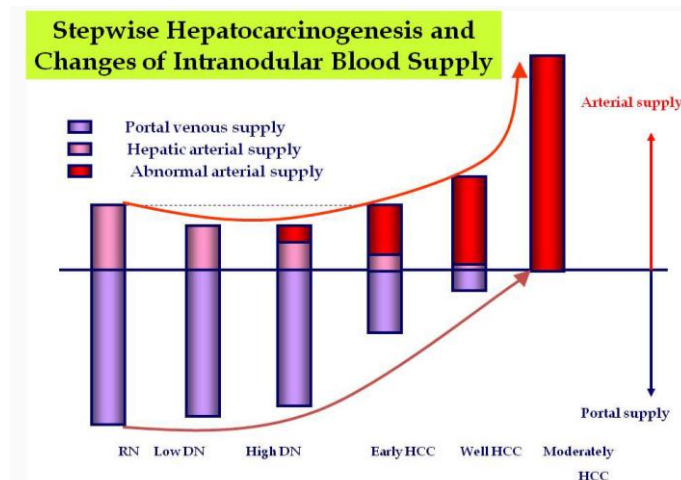
Interval sledování

- ▶ Ideální interval sledování HCC by měl respektovat dva hlavními znaky a to rychlost růstu nádoru až na hranici jeho detekability a výskyt nádoru v cílové populaci.
- ▶ Na základě dostupných poznatků o průměrné době zdvojnásobení objemu HCC **představuje šestiměsíční interval rozumnou volbu**, protože kratší interval v délce tří měsíců se neprojevil žádným klinickým přínosem a delší interval v délce 12 měsíců se zdá být sice cost-efektivní, ale s menším počtem diagnostikovaných případů HCC v časném stadiu a kratší dobou přežití.
- ▶ IDEÁLNÍ situace - identifikace hepatocelulárního karcinomu (HCC) ve velmi časném stadiu (2 cm nebo méně), kdy lze použít radikální léčbu s nejvyšší pravděpodobností dlouhodobého vyléčení



Diagnostika založená na zobrazování I

- ▶ **Zobrazovací metody** jsou nezbytnou součástí diagnostiky hepatocelulárního karcinomu (HCC) a přispívají k určení typu primárního jaterního nádoru a stanovení stadia HCC.
- ▶ **Neinvazivní** zobrazovací **diagnostika HCC** v terénu cirhotické přestavby jater byla přijata v roce 2001, kdy dynamická zobrazovací vyšetření prokázala typický diagnostický obraz.
- ▶ Diagnostika se opírá o specifické cévní změny, k nimž dochází během jaterní karcinogeneze, a o vysokou pravděpodobnost vzniku HCC v terénu cirhózy. EASL akceptuje neinvazivní diagnostiku pouze u pacientů s cirhózou. Pro stanovení dg. HCC je nezbytné provedení multifázického postkontrastního vyšetření.



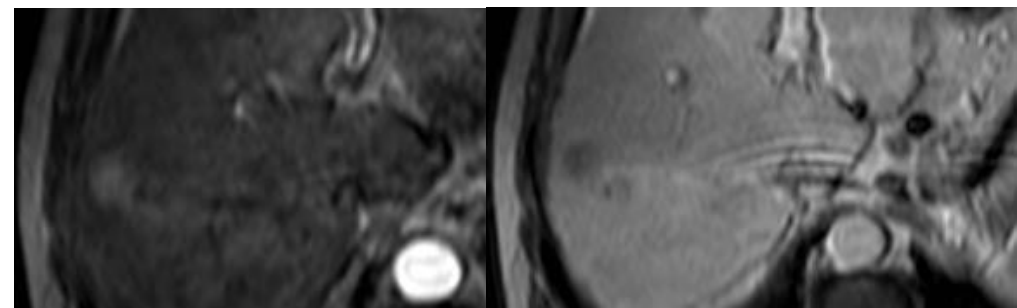
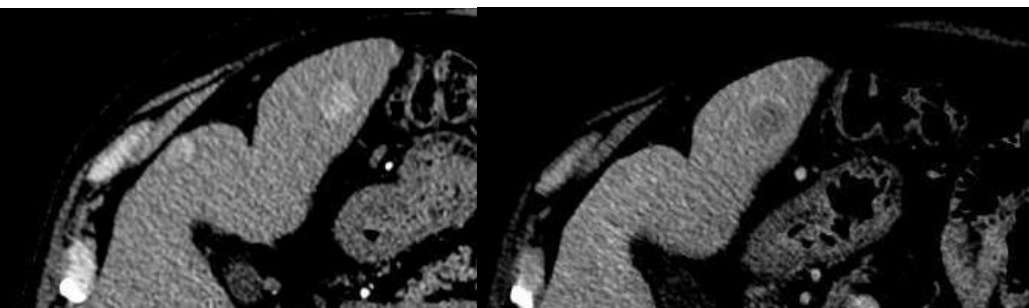
Diagnostika založená na zobrazování II

- ▶ Typickým znakem je **kombinace hypervaskularity v pozdní arteriální fázi definované jako arterial phase hyperenhancement [APHE]** podle klasifikace LI-RADS **a vymývání v portovenózní a/nebo opožděné fázi.**
- ▶ **LI-RADS Arterial phase hyperenhancement (APHE)** is non-rim arterial hyperenhancement of a lesion which is greater than the enhancement of the surrounding liver. Pozdní art.fáze (30-35s)! Rim enhancement is not a feature of HCC!



Diagnostické metody CT vs. MR I

- ▶ Od vydání předchozích EASL doporučení bylo provedeno mnoho studií a několik metaanalýz, které hodnotily diagnostickou účinnost vícefázového postkontrastního CT a MRI.
- ▶ Ve většině studií byla zaznamenána vyšší senzitivita u MR ve srovnání s CT.
- ▶ Výsledky se liší podle velikosti HCC, přičemž MRI má lepší výsledky než CT zejména u malých lézí (sensitivity of **48%** and **62%** for **CT** and **MR**, respectively, in tumours **smaller than 20 mm** vs. 92% and 95% for CT and MRI, respectively, in tumours equal or larger than 20 mm).



Diagnostické metody CT vs. MR II

► Léze 20-30mm

senzitivita a specificita 72.3% a 89.4% pro MR

senzitivita a specificita of 71.6% and 93.6% pro CT

► Léze **10-20mm**

senzitivita a specificita 70.6% and 83.2% pro MR

senzitivita a specificita 67.9% and 76.8% pro CT

senzitivita a specificita **55.1%** and 100% pro **CT + MRI** - tyto výsledky nepodporují použití koincidenčního zobrazování u malých lézí.



Další „nediagnostické znaky“ HCC

- U HCC bylo popsáno mnoho dalších znaků na CT a MRI, které se u HCC vyskytují častěji než u regenerativních nebo dysplastických uzlin:

hyperintenzita na T2 sekvencích MRI,

hyperintenzita na DWI,

intra-lesionální tuk,

ukládání železa,

příznak corona sycení,

přítomnost kapsuly,

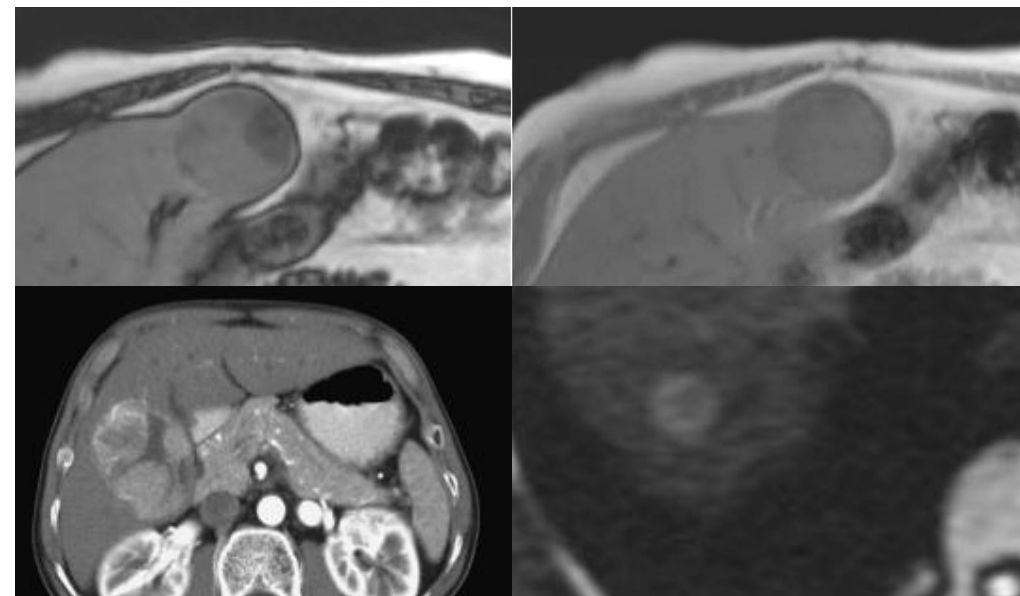
mozaikovitá architektura léze,

nodule-in-nodule sign,

intralezionální krvácení.

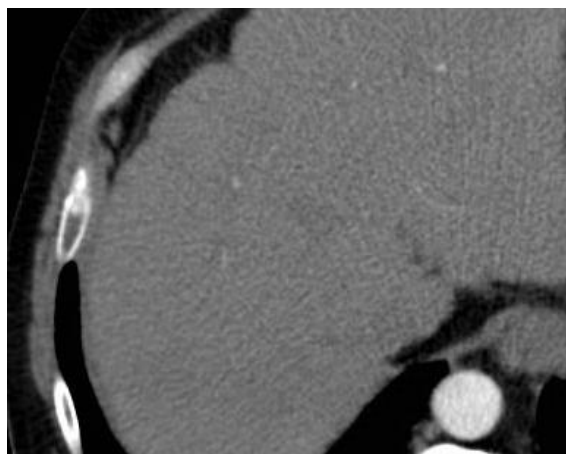
Tyto skutečně zvyšují pravděpodobnost, že se jedná o HCC.

Nemají však specifitu blížící se 100 %, a proto neumožňují jednoznačnou diagnózu HCC.

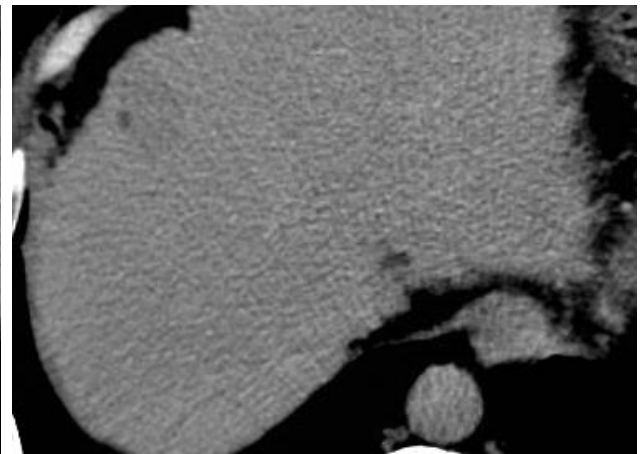
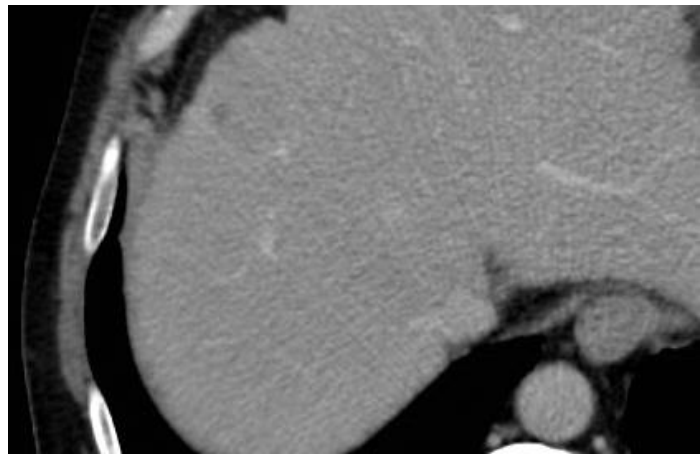


Velikost lézí

- ▶ je kruciální využití spolehlivých diagnostických nástrojů pro stanovení konečné diagnózy **u lézí <2cm**
- ▶ < 1 cm léze s typickým obrazem HCC optimální management uzlů není jasně daný – řídit se místní multidisciplinární komise
- ▶ < 1 cm léze, které nevykazují typické znaky HCC - jejich přítomnost by neměla ovlivnit plánovanou strategii léčby



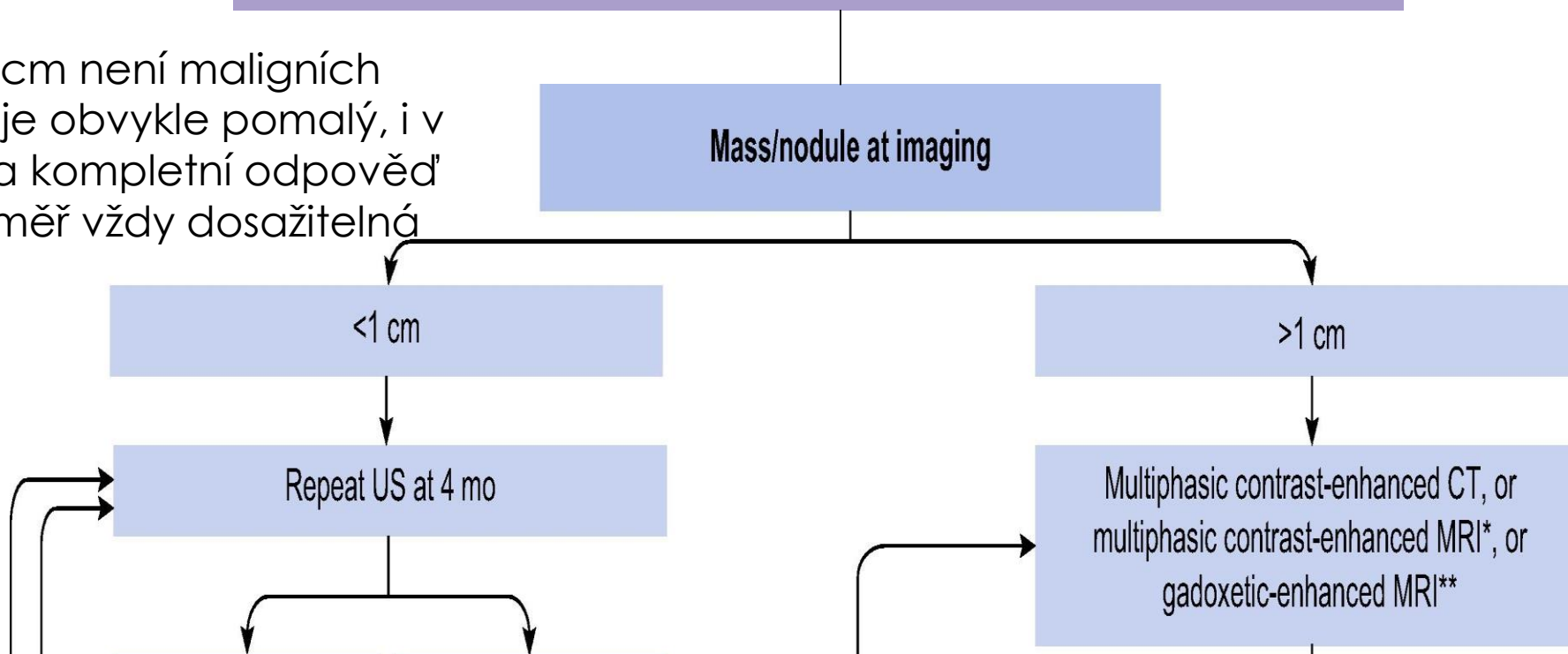
10s



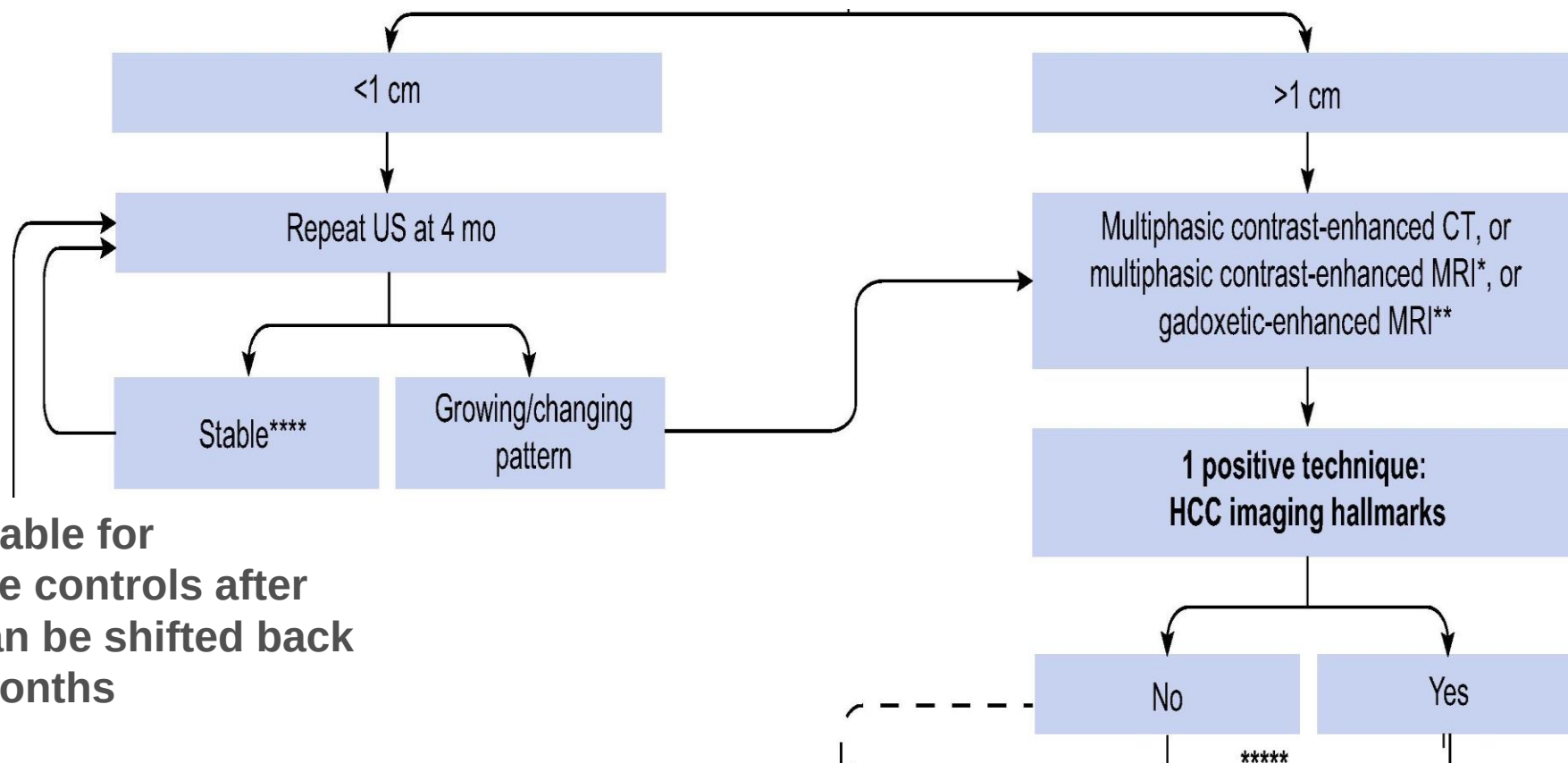
Diagnostický algoritmus u jaterní cirhózy I

Pacient s cirhózou – sledován á 6 měsíců

většina uzlů <1 cm není maligních
počáteční růst je obvykle pomalý, i v
případě HCC, a kompletní odpověď
na terapii je téměř vždy dosažitelná
u lézí do 2 cm.



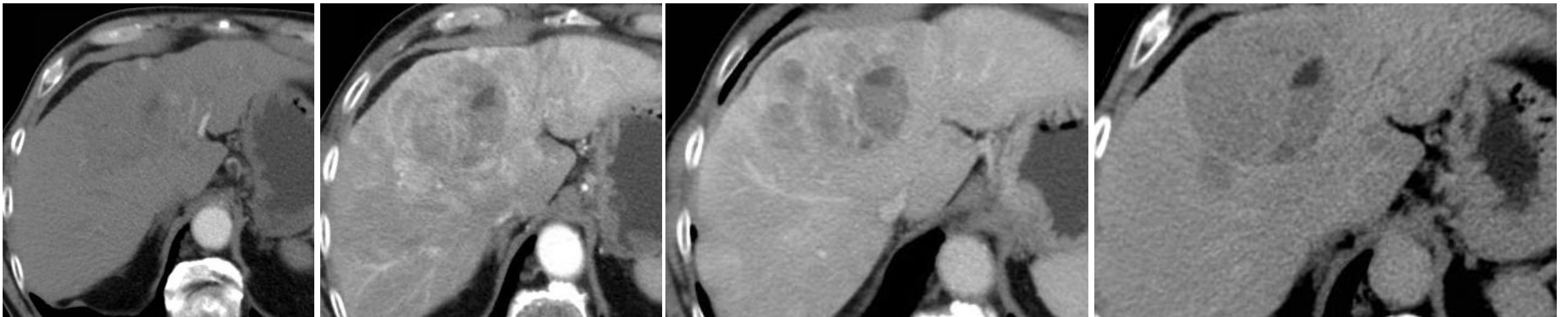
Diagnostický algoritmus u jaterní cirhózy II



Lesion <1 cm stable for 12 months (three controls after four months) can be shifted back to regular six months surveillance.

Diagnostická kritéria HCC I

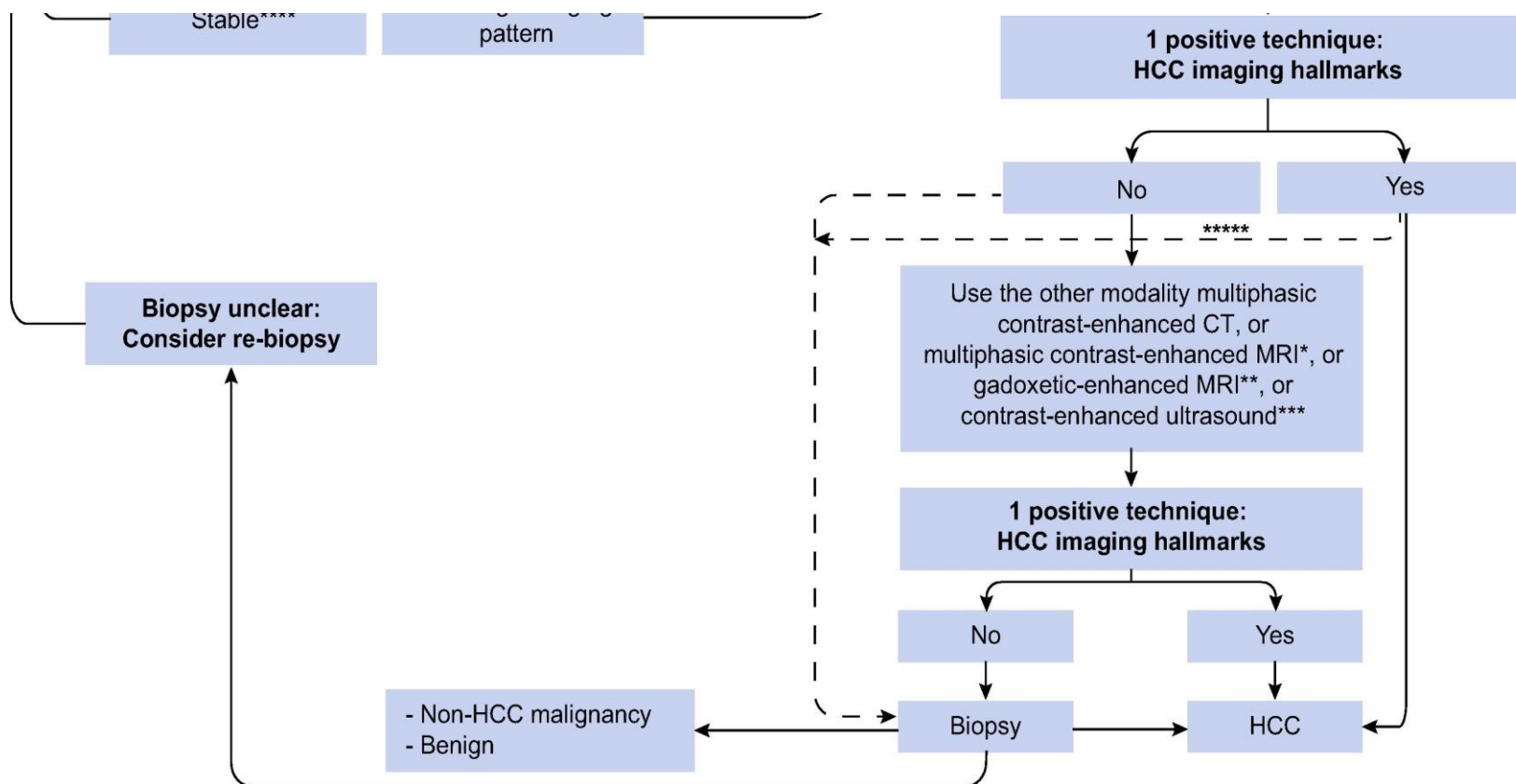
- ▶ Extracelulární k.l. pro CT a MR :
- ▶ Using extracellular agents, the hallmark diagnostic features of HCC at multiphasic CT or MR imaging are **arterial phase hyperenhancement** followed by **portal venous or delayed phase washout** appearance



Diagnostická kritéria HCC II

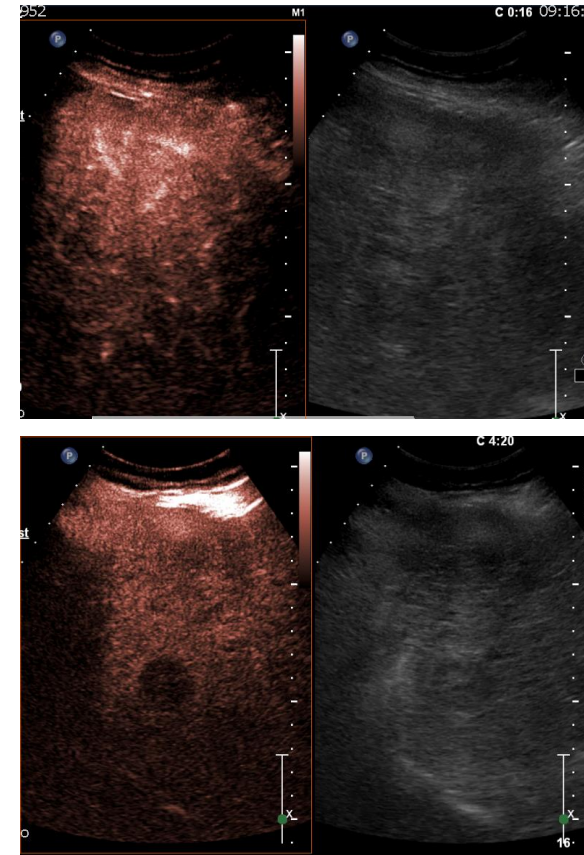
- ▶ Hepatospecifická k.l. pro MR Gadoxetate acid (Gd-EOB-DTPA, Primovist)
- ▶ MRI using hepatobiliary contrast agents to be associated with higher sensitivity than with extracellular agents
- ▶ late dynamic phase obtained **at 3 min** should be renamed the **transitional phase**, as signal intensity is a combination of extracellular and hepatocellular concentrations and **lesion hypo-intensity on that phase is not** synonymous with a **washout**;
- ▶ **hypo-intensity on hepatobiliary phase** is related to a decrease in membrane transporters and **is** again **not a washout** phenomenon.
- ▶ na MRI s použitím hepatospecifické k.l. **lze wash-out diagnostikovat pouze na portovenózní fázi** a hypointenzita na hepatobiliární fázi se považuje za pomocný nález, který svědčí ve prospěch malignity.

Diagnostický algoritmus u jaterní cirhózy III

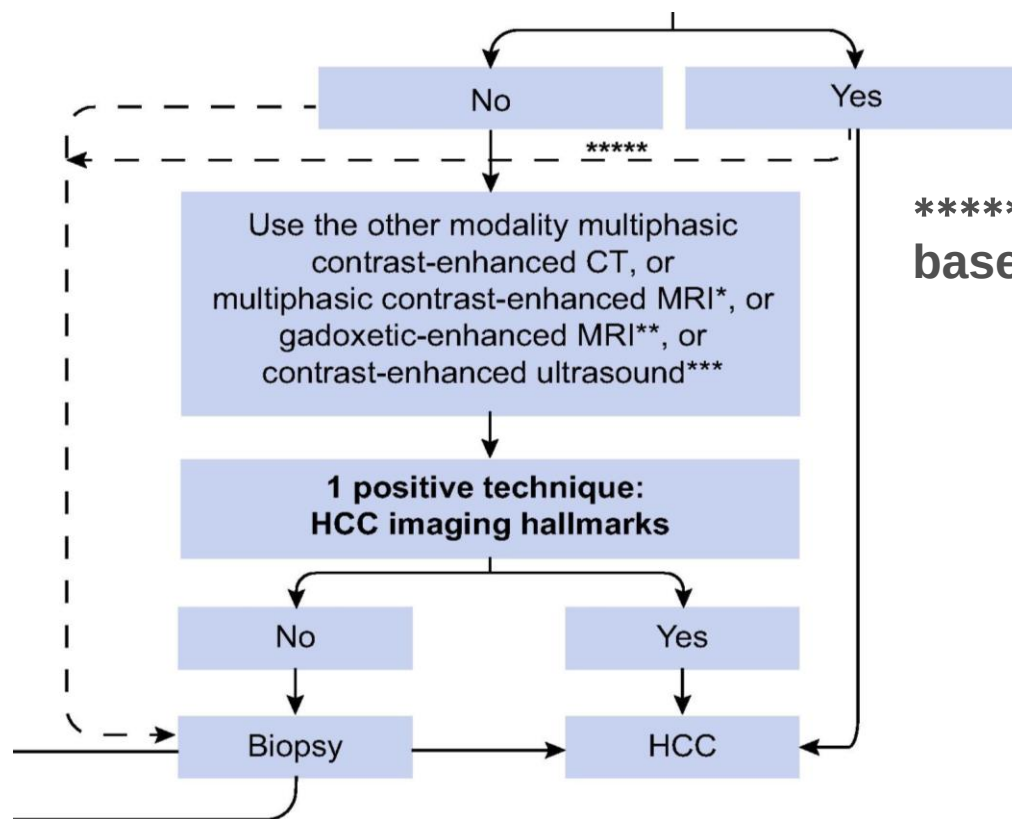


Contrast-enhanced ultrasound

- ▶ Použití CEUS bylo v předchozích pokynech EASL zpochybněno kvůli potenciálnímu riziku chybné diagnózy v případě CC. Charakteristika APHE s následným vymýváním při CEUS totiž není specifický pro HCC a vyskytuje se přibližně u 50 % mass-forming CC u cirhózy.
- ▶ V návaznosti na tyto zprávy však následné studie prokázaly, že k nástupu vymývání dochází dříve než 60 s po podání kontrastu u naprosté většiny CC (50 až 85 %) zatímco u HCC je toto pozorováno zřídka a že intenzita vymývání v portální fázi je u CC výraznější než u HCC.
- ▶ To vedlo k upřesnění definice typického znaku pro HCC při CEUS, kterým by tedy měla být **APHE následovaná pozdním (> 60 s) vymýváním mírného stupně**.
- ▶ Tato nová kritéria CEUS pro HCC již byla přijata v Itálii (Italian Association for the Study of the Liver) a American College of Radiology v USA.



Diagnostický algoritmus u jaterní cirhózy IV



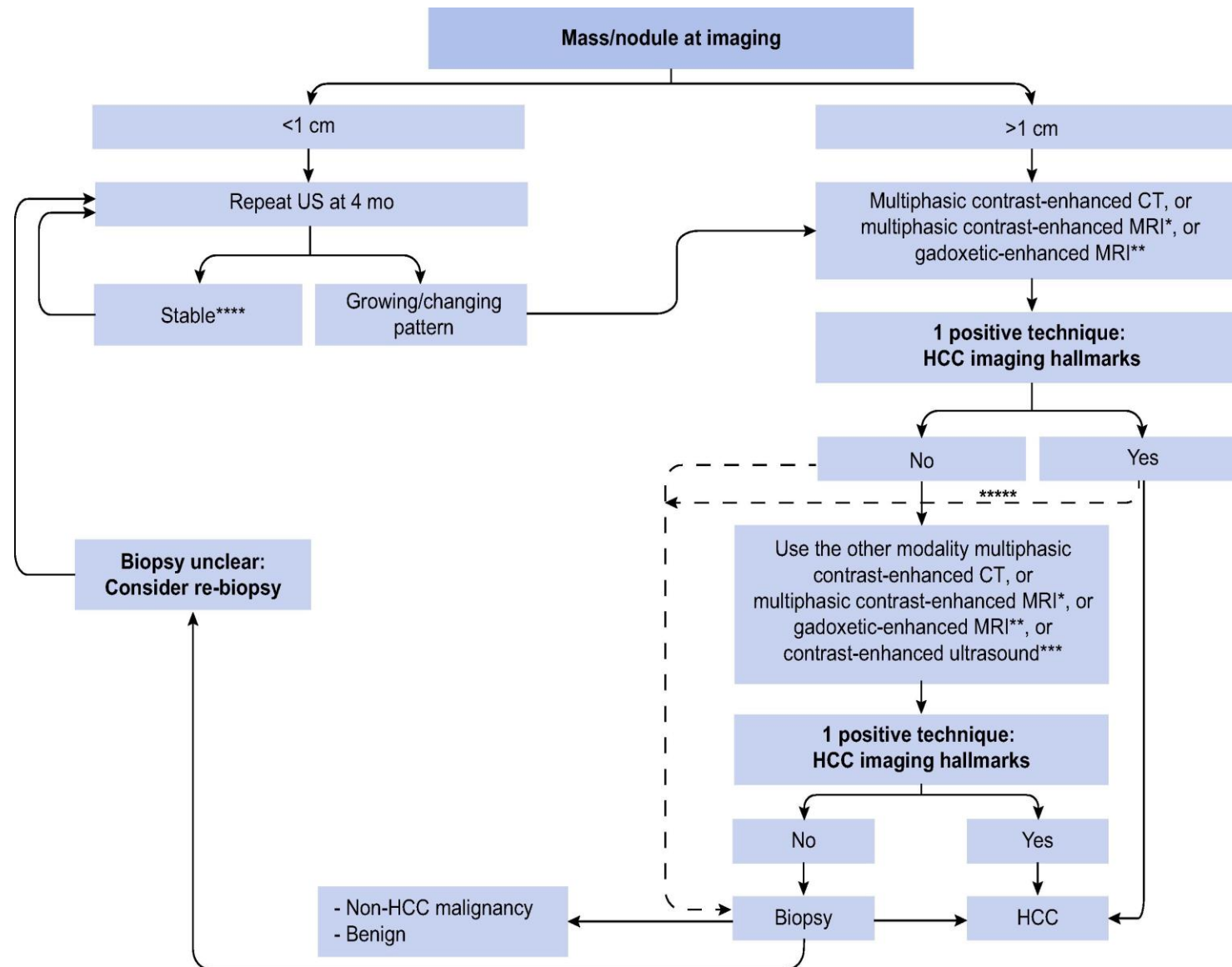
*****Optional for centre-based programmes.

Biopsie

- ▶ Biopsie léze je indikována v případě, že diagnóza založená na zobrazovacích metodách zůstává neprůkazná, zejména u lézí menších než 2 cm.
- ▶ Kromě toho několik center zavedlo aktivnější strategii biopsií s cílem experimentálních možností léčby, zejména v případě systémové léčby.
- ▶ Potenciální komplikace jaterní biopsie jsou vzácné a zvládnutelné a neopravňují k upuštění od diagnostické biopsie.
- ▶ Opakovaný bioptický odběr vzorků se doporučuje v případech neprůkazných histologických nebo nesouhlasných radiologicko-patologických nálezů nebo v případech růstu nebo změny syčení ložiska během sledování, ale nález stále není diagnostický pro stanovení HCC

Biopsie v necirhotickém terénu

- ▶ Znaky HCC vznikajícího v necirhotickém terénu se neliší.
- ▶ HCC v necirhotických játrech bývá v době diagnózy větší, protože pacienti nejsou zařazeni do programů sledování.
- ▶ Přesto je specifita zobrazovacích znaků (AHPE a vymývání na portov a/nebo opožděné fáze) nižší než u cirhózy, protože se častěji vyskytují alternativní diagnózy (např. hepatocelulární adenom a hypervaskulární metastázy). Proto diagnóza HCC vyžaduje u necirhotických pacientu histopatologickou verifikaci

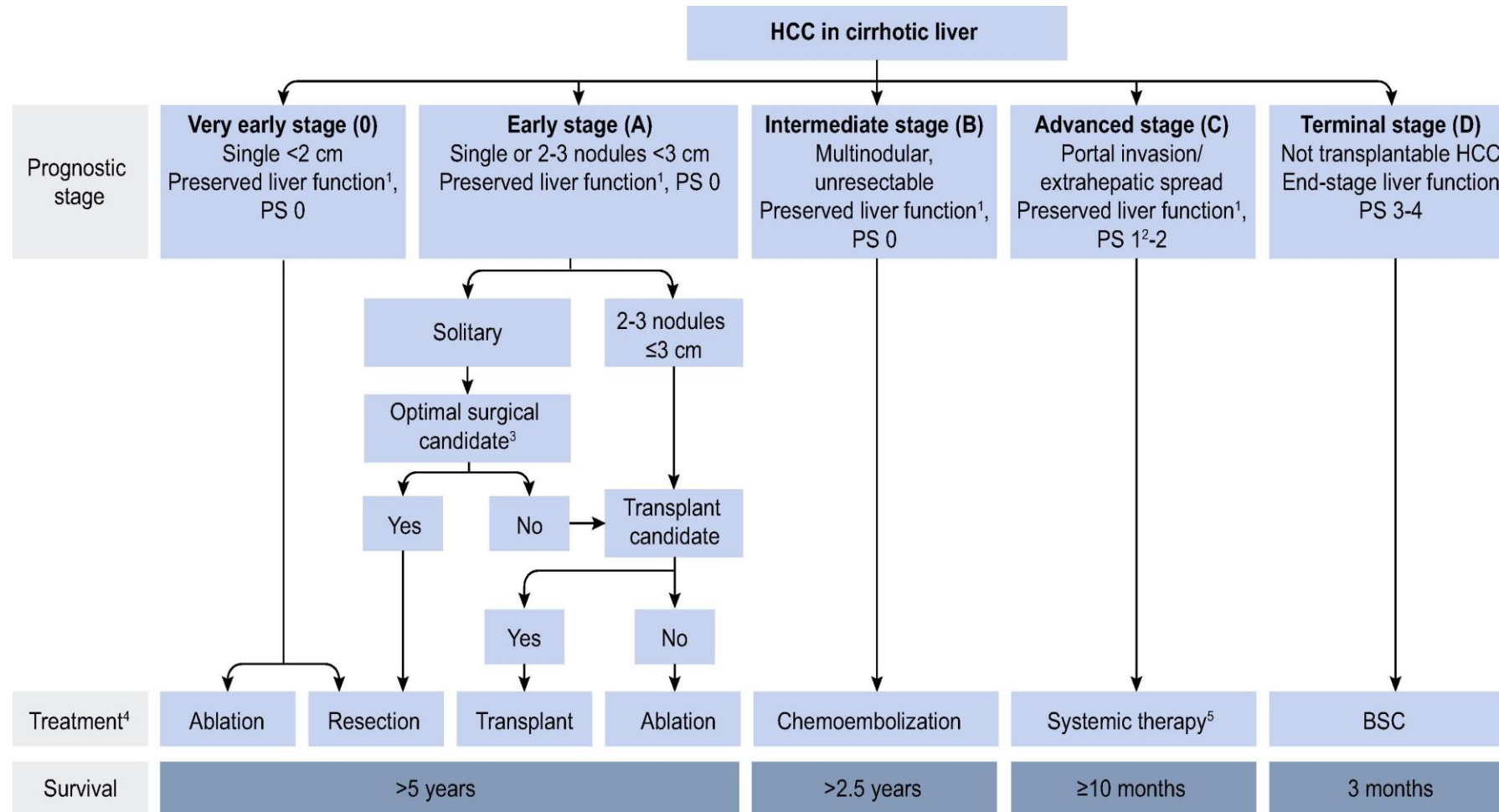


Peter R. Galle, Alejandro Forner, Josep M. Llovet, Vincenzo Mazzaferro, Fabio Piscaglia, Jean-Luc Raoul, Peter Schirmacher, Valérie Vilgrain
 Peter R. Galle, Alejandro Forner, Josep M. Llovet, Vincenzo Mazzaferro, Fabio Piscaglia, Jean-Luc Raoul, Peter Schirmacher, Valérie Vilgrain

Diagnostický souhrn

- ▶ Diagnóza HCC u pacientů s cirhózou by měla být založena na neinvazivních kritériích a/nebo histopatologii.
- ▶ U pacientů bez cirhózy by měla být diagnóza HCC potvrzena histopatologickým vyšetřením.
- ▶ Neinvazivní kritéria lze u pacientů s cirhózou použít pouze v případě uzlu/ů ≥ 1 cm a jsou založena na zobrazovacích vyšetřeních provedených pomocí multifázového CT, dynamické kontrastní magnetické rezonance nebo CEUS.
- ▶ Diagnóza je založena na identifikaci typických znaků HCC, které se liší podle zobrazovacích technik nebo kontrastních látek:
- ▶ APHE s vymýváním v portální žilní nebo opožděné fázi na CT a MRI s použitím extracelulárních kontrastních látek nebo gadobenát dimegluminu.
- ▶ APHE s vymýváním v portovenózní fázi na MRI s použitím kyseliny gadoxetické.
- ▶ APHE s pozdním (> 60 s) vymýváním mírné intenzity na CEUS.
- ▶ Vzhledem k jejich vyšší citlivosti a možnosti posouzení celých jater by mělo být nejprve využíváno CT nebo MRI.
- ▶ FDG PET vyšetření se pro časnou diagnostiku HCC nedoporučuje z důvodu vysokého počtu falešně negativních případů.

Modified BCLC staging system and treatment strategy



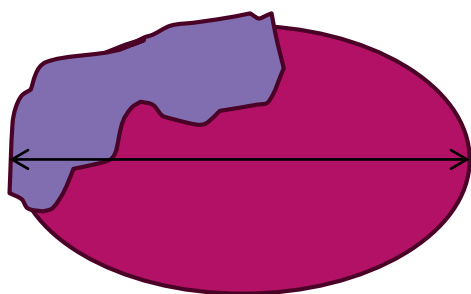
Hodnocení odpovědi na léčbu I

- ▶ Hodnocení odpovědi na léčbu u HCC by mělo být založeno na:
 - ▶ mRECIST u lokoregionální terapie (cílem je indukovat nekrózu)
 - ▶ mRECIST i RECIST1.1 pro systémovou terapii (cílem je prodloužit přežití)
-
- ▶ K posouzení léčebné odpovědi po resekci, lokoregionální nebo systémové terapii se doporučuje využívat vícefázové postkontrastní CT nebo MRI

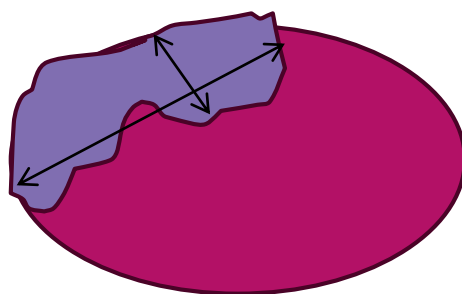
Definice odpovědí HCC na systémovou léčbu				
Kritérium	RECIST 1.1	mRECIST	iRECIST	EALS
Kompletní odpověď CR	Vymizení všech target lézí, uzliny s krátkou osou menší než 10mm	Vymizení všech intratumorózních arteriálních okrsků syčení ve všech target lézích	Vymizení všech target lézí, uzliny s krátkou osou menší než 10mm	Vymizení všech intratumorózních okrsků syčení ve všech target lézích
Parciální odpověď PR	≥30% snížení sumy maximálních průměrů target lézí	≥30% snížení sumy maximálních průměrů sytících se target lézí	≥30% snížení sumy maximálních průměrů target lézí	≥50% snížení sumy maximálních průměrů všech měřitelných lézí
Stable disease SD	Nesplňuje PR ani PD	Nesplňuje PR ani PD	Nesplňuje PR ani PD	Nesplňuje PR ani PD
Progrese PD	≥ 20% nárůst sumy průměrů a ≥ 5-mm absolutní nárůst sumy a/nebo nová léze	≥ 20% nárůst sumy průměrů sytících se target lézí a/nebo nová léze	iUPD: ≥ 20% nárůst sumy průměrů a ≥ 5-mm absolutní nárůst sumy;vyžaduje confirmaci (4-8w) iCPR: confirmed progression s dalším nárůstem velikosti	≥ 25% nárůst velikosti ≥ 1 měřitelné léze a/nebo nová léze

Hodnocení odpovědi na léčbu II

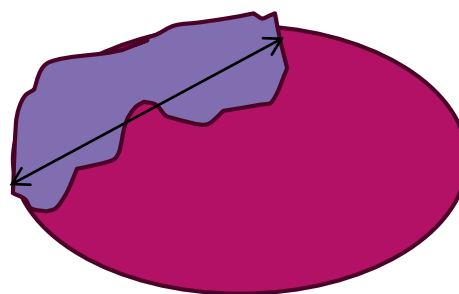
RECIST



EASL



mRECIST



Hodnocení odpovědi na léčbu III

Lokoregionální terapie

Objektivní odpověď		Non-respondér	
úspěšná th	retreatment	selhání léčby	
CR	PR	SD	PD

Systémová terapie

Odpověď na Th = bez progresu = disease control			Non-respondér
CR	PR	SD	PD

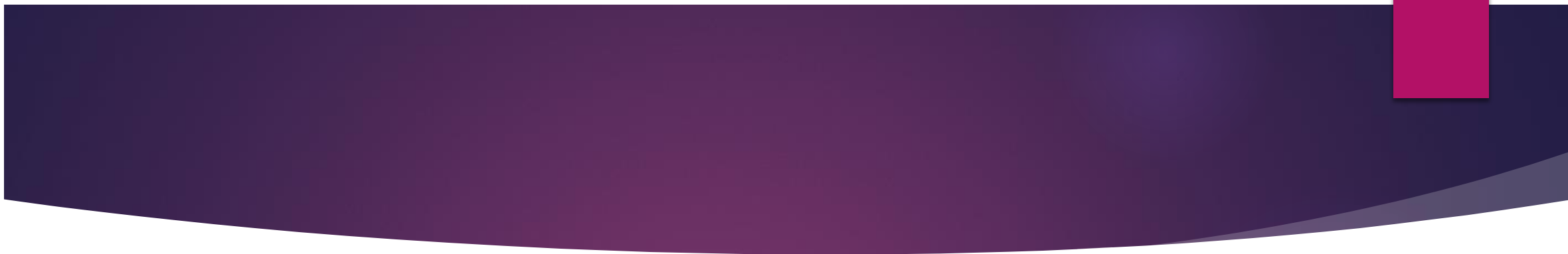


It is always coffee time!

- ▶ **Coffee consumption** has been shown to decrease the risk of HCC in patients with chronic liver disease. In these patients, coffee consumption should be encouraged (evidence moderate; **recommendation strong**).
- ▶ studie analyzující vliv konzumace kávy prokázaly trvale pozitivní účinek s ohledem na snížení výskytu HCC.
- ▶ Existují vědecké důkazy, které by měly pacienty s chronickými jaterními chorobami nabádat k pití kávy, aby se snížila úmrtnost související s jaterními onemocněními a vznikem HCC. Jasně doporučení ohledně dávkování v současné době nelze vydat.



Děkuji Vám za pozornost!



CT technika (20s, 30s, 70s, 300s)

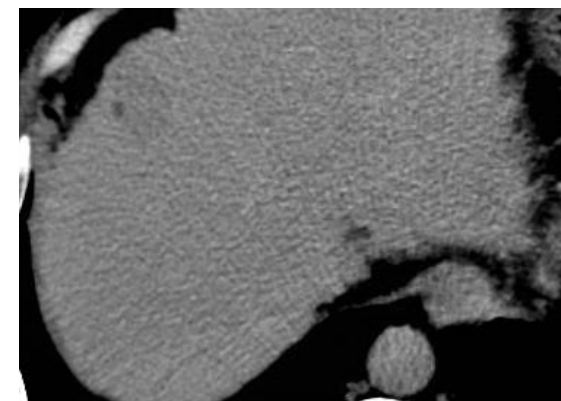
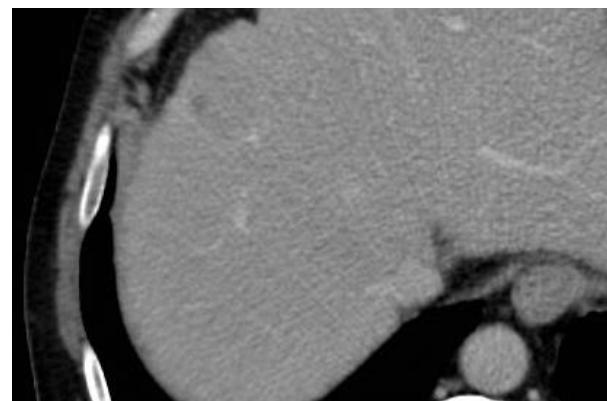
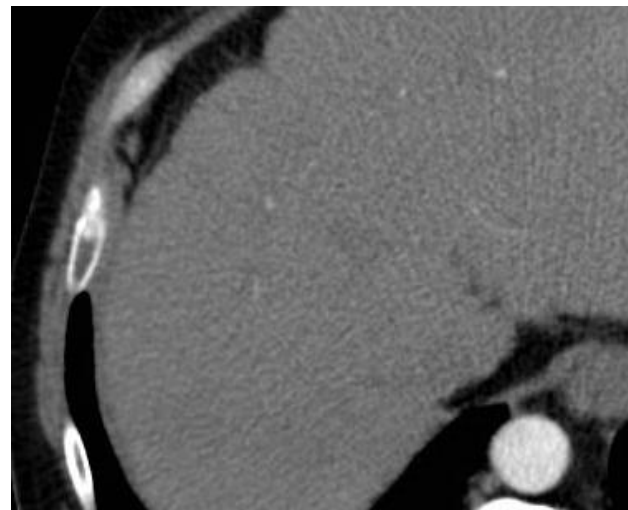
- ▶ Nativní (nonenhanced CT)NECT
- ▶ Dynamické postkontrastní vyšetření CECT
 - ▶ - pozdní art.fáze (30-35s)
 - ▶ - portovenózní fáze 60-80s
 - ▶ - pozdní fáze po 180s
- ▶ Dávka k.l. 1,5-2 ml/kgc neionické jod.k.l. i.v.
- ▶ Podání – inj.pumpa rychlostí 3-4ml/s

Hwang Gj et al. Radiology 1997

Choi BI et al AJR 1997

Laghi A et al. Radiology 2003

Monzawa S. et al. AJR 2007



MRI

- ▶ Nativní MR sekvence
- ▶ T2 detekce lézí
- ▶ T2* - přítomnost Fe – siderotické uzly, hemochromatóza
- ▶ T1 in/out of phase – steatóza, intralezionální přítomnost tuku
- ▶ ssFSE short TE/ long TE – odlišení cystických a solidních lézí
- ▶ Difuze – nejcitlivější sekvence k DETEKCI ložiskových lézí jater
- ▶ Nativní + Multifázické dynamické 3D T1 FS s použitím extracelulárních Gd k.l. nebo hepatospecifických kl Gd-EOB-DPTA
- ▶ Pozdní AP, portální f., pozdní / přechodová f., hepatobiliární (po 20 min u Gd-EOB-DPTA)