

Bijlage 15 Commentaar op concept richtlijn

Leeswijzer:

In totaal hebben 63 professionals commentaar gegeven op de concept richtlijn hepatocellulair carcinoom, middels de digitale enquête (geopend op 27 september 2012 en gesloten op 2 december 2012). Daarnaast zijn vijf commentaren direct per mail ontvangen.

Het aantal respondenten per wetenschappelijke vereniging/instantie:

Nederlands Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (MDL)	15 (1 persoon 3x ingelogd)
Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)	3
Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVVH)	9
Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP)	7
Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG)	4
Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVVR)	3
Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland Oncologie	2
Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)	1
Landelijke Werkgroep gastrointestinale tumoren (LWGIT)	0
Anders	19

Het commentaar is per vraag/hoofdstuk in tabellen geanonimiseerd weergegeven.

De commentatoren hebben een terugkoppeling ontvangen van de wijze waarop met het commentaar is omgegaan.

Algemeen

Commentaar	Verwerken ja/nee	Reactie werkgroep
eens	-	Ter kennisgeving
helder	-	
Behandeling: 16% 'curatieve' behandeling is nog steeds erg laag ten opzichte van 30% die 10 jaar geleden al in gespecialiseerde centra wordt gehaald (bijv. Hepatology 2002;35:519-24). dit lijkt mij het vermelden waard	nee	Dit is niet opgenomen, omdat dit een heel andere discussie opent over de kwaliteit van kankerregistratie, registratie bias, werkelijk verschil, verschil per centrum etc. etc. De kale vaststelling komt uit de registratie, de interpretatie daarvan laten we aan de lezer.
geen commentaar	-	Ter kennisgeving
eens	-	
prima	-	
ja	-	
akkoord	-	
Is volledig.	-	
Ik ben het eens met de tekst, daarbij heb ik me met name gefocust op de pathologiekant van de zaak	-	
Als huisarts heb ik hier slechts zeer zelden mee te maken; ik voel mij dan ook niet geroepen om hier commentaar op te geven.	-	
De richtlijn is vooral medisch-technisch van aard, maar heeft ook oog voor de psychosociale gevolgen voor patiënten die met deze ziekte te maken krijgen. Als geestelijk verzorgers kunnen wij het belang hiervan alleen maar onderstrepen. Ook bij toekomstige richtlijnen blijven wij graag betrokken.	-	
akkoord	-	

Epidemiologie/Etiologie

Commentaar	Verwerken ja/nee	Reactie werkgroep
helder en kort beschreven. Apart dat de overall overleving toeneemt bij deze groep. Of je nu wel of geen therapie geeft..	-	ter kennisgeving
eens	-	
De zinsnede "systemische antitumorale behandeling en/of bestraling" 213+224.... Is slechts bestraling als lokale palliatieve therapie in de statistiek overwogen, of ook andere vormen van lokale therapie (o.a. TAE/TACE)? evt. aan te passen.	nee	
ja	-	

akkoord	-	
eens	-	
akkoord	-	

Surveillance

Commentaar	Verwerken ja/nee	Reactie werkgroep
duidelijk. is er ook gesproken over verdere verduidelijk wat er onder gevorderde cirrose verstaan wordt?	ja	De term "gevorderde cirrose" is verwijderd i.v.m. potentiële onduidelijkheid.
Regel 355-360. Het advies hier is m.i. niet logisch en maakt ook het advies ingewikkelder. De werkgroep levert m.i. onvoldoende argumenten, waarop men baseert dat in deze specifieke groepen geen surveillance moet worden verricht. Misschien kan dit nog beter worden toegelicht.	nee	In de aasld richtlijnen wordt onderbouwd waarom voor bepaalde specifieke groepen met cirrose geen advies tot surveillance gegeven kan worden (i.v.m. weliswaar verhoogd, maar niet zeer hoog risico op HCC, onvoldoende onderbouwing om advies tot surveillance te geven). Er wordt in de aangepaste versie naar de aasld richtlijn gerefereerd.
regel 405/406: is het zinvol om "gevorderde cirrose" te concretiseren; bv CP-B+C? De vraag die dan oprijst is wat te doen met "beginnende cirrose"....6-12mnd? of gewoon alle cirrose a 6mnd surveilleren?	ja	De term "gevorderde cirrose" is verwijderd i.v.m. potentiële onduidelijkheid.
ja	-	
akkoord	-	
het lijkt een soort richtlijn dat we die patiënten tot de dood elke 6 maanden een echo gaan aandoen, maar moeten we niet formuleren wanneer het NIET moet zoals bij ernstige comorbiditeit zodat behandeling niet mogelijk is in opzet curatief.	nee	Het is duidelijk dat bij ernstige comorbiditeit of hoge leeftijd van surveillance afgezien kan worden. Dit geldt overigens voor alle aanbevelingen (ook de therapeutische), en wordt als bekend verondersteld
Is er nog niets bekend t.a.v. waarde van een eenvoudig MRI lever protocol i.p.v. echografie; te weten een T1, T2 gewogen transversale opname, en een in/uit fase opname. ?? Schat tijdsduur in/uit de scanner op hooguit 20 minuten. Zou in ieder geval zeer de moeite waard zijn om onderzoek naar te doen (opbrengst, eventuele meerwaarde, kosteneffectiviteit t.o.v. echo surveillance)	nee	Er is geen informatie over de waarde van MRI voor surveillance.
eens		
Complimenten voor het fraaie overzicht. Hoewel er misschien weinig wetenschappelijke onderbouwing is, anders dan genoemd zouden de aanbevelingen wat explicieter mogen. Zo wordt het interval vrij interpretabel gelaten. Er staat alleen dat er surveillance moet plaats vinden bij gedefinieerde groepen, maar niet minimaal hoe vaak. De opmerking onderaan suggereert dat bij andere groepen er minder vaak dan eens in de 6 maanden gescreend moet worden. Zoals het er nu	ja	E.e.a. is aangepast. Er wordt nu een ondubbelzinnig advies tot surveillance elke 6 maanden gegeven voor benoemde hoog risicogroepen

staat is het moeilijk na te leven en zou surveillance eenmaal per 2 of 5 jaar ook voldoen aan de richtlijn. Dat lijkt me niet de bedoeling. Dus voorstel is om een minimum termijn aan te geven (eenmaal per 12 maanden?). Er zou dus gesteld kunnen worden dat Surveillance bij genoemde groepen minimaal eenmaal per 12 maanden dient te gebeuren en eenmaal per 6 maanden bij groepen die bijzonder at risk zijn. De laatste zin over gevorderde cirrose: wat wordt hiermee bedoeld? Wat is gevorderd? Dat is niet duidelijk. Het lijkt beter om dit aan te scherpen door dit te omschrijven (gedecompenseerd?, Child B en hoger?, Meld-score?), zodat ook hier een eenduidiger beleid gevoerd kan worden.		
Pagina 8/87: regel 322-325 en 405-406. De interpretatie van de werkgroep dat 'de urgentie van surveillance met een interval van 6 maanden vooral relevant lijkt bij patiënten met een gevorderd stadium van cirrose' is niet gebaseerd op EASL guideline 2012. In deze guideline wordt aangehouden dat screening wordt aanbevolen bij alle cirrotische patiënten (EASL/EORTC guideline tabel 3). Het maken van onderscheid in urgentie tot surveillance op HCC binnen cirrotische patiënten wordt niet onderbouwd en zou niet gemaakt moeten worden op basis van de beschikbare literatuur.	ja	E.e.a. is aangepast, de term "gevorderde cirrose" is verwijderd.
akkoord		
Er wordt dus geen interval aanbevolen voor hepatitis B , non-hepatitis B al dan niet icm cirrose. Alleen bij vergevorderde cirrose 6 maanden interval. Wat wordt verstaan onder vergevorderde cirrose? Welke criteria?	ja	E.e.a. is aangepast. Er wordt nu een ondubbelzinnig advies tot surveillance elke 6 maanden gegeven voor benoemde hoog risicogroepen

Beeldvormend onderzoek

Commentaar	Verwerken ja/nee	Reactie werkgroep
duidelijk	-	
akkoord	-	
In de praktijk is het mijn ervaring dat de MRI veelal de voorkeur heeft boven CT omdat de beelden kwalitatief beter blijken voor diagnostiek. Het verbaast me dat ik hierover geen advies lees.	nee	In de beschikbare literatuur komt niet naar voren dat MRI beter is dan CT. Bij gelijke beschikbaarheid en expertise is MRI de beste techniek waarbij de werkgroep door de formulering van de aanbeveling ruimte laat aan het centrum voor de keuze tussen MRI of CT.
eens	-	
Aanbeveling: waarom wordt hier geen onderscheid gemaakt tussen	ja	Dat 1 techniek met typische kenmerken bij cirrose volstaat

<p>cirrotische lever en niet-cirrotische lever. In een cirrotische lever volstaan doorgaans één onderzoek die een laesie laat zien die kan passen bij HCC</p>		<p>hebben we in de richtlijn gezet. In afwezigheid cirrose is het lastiger, dit hangt af van kliniek, voorgeschiedenis, typische kenmerken, etc. De situatie is bij niet-cirrotische levers minder goed onderzocht en in dat geval dienen er andere overwegingen bij betrokken te worden. Om de doelstelling van dit hoofdstuk van de richtlijn te verduidelijken is aan dit hoofdstuk 'Beeldvormend onderzoek' een tekst toegevoegd waaruit blijkt dat dit hoofdstuk ingedamd is tot beeldvorming bij cirrotisch leverlijden.</p>
<p>Pagina 16/87: regel 546-548 en 570-579. Er wordt gesteld dan de diagnose HCC met een CT- of MRI scan waarop typische kenmerken duidelijk aanwezig zijn, de diagnose HCC met voldoende zekerheid kan worden gesteld. Hierin ontbreekt de noodzakelijke toevoeging dat dit alleen geldt bij een cirrotische lever (EASL/EORTC guideline 2012). Er is onvoldoende bekend over positieve en negatief voorspellende waarde bij focale leverlaesies in niet cirrotische levers. Het verdient sterk de voorkeur om een onderscheid te maken in de diagnostische benadering van focale leverlaesies in cirrotische en niet cirrotische levers.</p>	<p>nee</p>	<p>Zie boven</p>
<p>stagering van eventueel onderliggend leertijden, hiervoor kan een biopt gedaan worden uit de niet-aangedane zijde van de lever, zoals hier genoemd. Een andere optie om eventueel onderliggende levercirrhose aan te tonen is een portale drukmeting. Hier wordt niet over gesproken.</p>	<p>nee</p>	<p>De werkgroep heeft ervoor gekozen, omwille van de compactheid en hanteerbaarheid van de richtlijn, dit punt niet in de richtlijntekst op te nemen, na dit eerder bediscussieerd te hebben. Een portale drukmeting is ook alleen van belang indien resectie overwogen wordt.</p>
<p>Discrepantie bij lesies < 1 cm: in de tekst staat follow-up 3-4 maanden, terwijl in de aanbeveling de meer logische 3-6 maanden wordt aangehouden tot 2 jaar conform de lesie > 1 cm met 2 inconclusieve (CT en MRI) onderzoeken.</p> <p>Verder vraag ik mij af wat de waarde is van een aanvullende CT 4F (vier fasen) als de MRI inconclusief blijkt. Ik denk dat je precies hetzelfde gaat zien op je dynamische CT als met je dynamische MRI wat betreft aankleuring. Ik kan me voorstellen dat bij een mislukte dynamische MRI (bijv. bewegingsartefacten) er een CT kan worden gedaan i.p.v. een herhaling van je MRI om toch het aankleuringspatroon te evalueren. Maar dit is de enige reden om CT na MR te doen.</p>	<p>nee/ja</p> <p>nee</p>	<p>De aanbeveling is aangepast, zodanig dat deze congruent is met de tekst. De werkgroep beveelt een interval van 3-4 maanden aan.</p> <p>De werkgroep is het ten dele met dit ingebrachte punt eens en heeft dit meermaals besproken. Het sluit wel bij andere richtlijnen aan. De nieuwe EASL-richtlijn stelt, dat het ook van de kwaliteit van de scan afhangt of een aanvullende scan zin heeft.</p> <p>Omdat het ingebrachte punt geen uitgangsvraag betrof in de richtlijn, is het onderwerp derhalve niet verder uitgewerkt door middel van een literatuuronderzoek.</p>

Radiologieverslaglegging

Commentaar	Verwerken ja/nee	Reactie werkgroep
duidelijk	-	
akkoord	-	
1. Lymfadendopathie bij een cirrotische en/of hepatitis patiënt zegt bijzonder weinig. Het moet in ieder geval niet per definitie als metastasen geïnterpreteerd worden! Heel vaak reactief aan cirrose en/of hepatitis.	nee	Ad. 1 dit punt klopt, maar lymfadendopathie dient in elk geval wel vermeld te worden. De wijze van interpretatie staat niet beschreven in dit voorbeeld radiologieverslag. De aanbeveling betreft een checklist van punten die allemaal vermeld dienen te worden in het radiologieverslag.
2. coronale reconstructies zijn tegenwoordig zo goed als overal standaard.	nee	Ad. 2 Omdat de aanbeveling een checklist betreft van punten die allemaal vermeld dienen te worden in het radiologieverslag acht de werkgroep het van belang om coronale reconstructies in dit overzicht te vermelden.
3. arteriële fase, moet zijn laat arterieel, anders scan je te vroeg! Bij een geslaagde laat arteriële scan zie je net een spoortje contrast in de vena porta verschijnen	nee	Ad 3 De werkgroep heeft begrip voor het commentaar, echter zijn meningen in het veld hierover verdeeld en is in ander commentaar naar voren gekomen dat men de voorkeur geeft aan de vroeg arteriële fase. De werkgroep heeft n.a.v. hiervan besloten de tekst niet aan te passen.
eens	-	
Pagina 17/87: regel 596: "Toegankelijkheid": wordt bedoeld "Doorgankelijkheid"	ja	Correct, moet doorgankelijkheid zijn en is aangepast in de tekst.
Pagina 17/87, regel 608 en 616: arteriële fase, bij voorkeur: <u>vroeg</u> arteriële fase	nee	De werkgroep heeft begrip voor het commentaar, echter zijn meningen in het veld hierover verdeeld en is in ander commentaar naar voren gekomen dat men de voorkeur geeft aan de laat arteriële fase. De werkgroep heeft n.a.v. hiervan besloten de tekst niet aan te passen
interessant zou zijn om een advies te geven hoe 'subcentimeter' laesies te classificeren. Soms worden deze afgegeven als niet met zekerheid te beoordelen gezien de grootte, soms (zeker indien andere grotere als HCC geclassificeerde laesies aanwezig zijn) worden deze ook als (zeer verdacht) HCC afgegeven. Dit is met name van belang omdat afhankelijk hiervan een patiënt wel of niet binnen de Milan-criteria valt en derhalve nog een transplantatie kandidaat is.	nee	De werkgroep vindt dit een interessant punt, maar is van mening dat hierover geen concreet en bondig advies gegeven kan worden in de richtlijn. Het is een discussiepunt, dat binnen een expertise-centrum per geval gevoerd zou moeten worden en buiten de scope van een algemene richtlijn valt.
Aanbeveling verslaglegging: Ik vind de aanbevelingen betreffende de verslaglegging te vaag	nee	De aanbeveling betreft een checklist van punten die allemaal vermeld dienen te worden in het radiologieverslag. De

<p>omschreven en te vrijblijvend. Benoem in de aanbeveling de typische kenmerken van HCC die beschreven moeten worden in het verslag.</p> <p>Grootste diameter in axiale vlak? of in ander vlak na reconstructie? Waarom bij voorkeur vlgs Couinaud? Ik zou zeggen altijd en alleen vlgs Couinaud.</p> <p>Toegankelijkheid vena portae (typo, niet vena porta), arteria hepatica en levervenen? Wordt hiermee bedoeld de doorgankelijkheid van het vat? M.a.w. of het vat wel of niet is gethromboseerd?</p> <p>Tekenen portale hypertensie: benoem dan de aan/afwezigheid van ascites, aan/afwezigheid van collateralen en waar en de aan/afwezigheid van splenomegalie.</p> <p>Wat is lymfadenopathie? Lymfeklieren met een korte as van ≥ 1.0 cm of ≥ 0.7 cm in de bovenbuik/leverhilus?</p>	<p></p> <p>ja</p> <p>ja</p> <p>ja</p> <p>nee</p>	<p>werkgroep is van mening dat de tekst niet verder moet beschrijven hoe je precies een scan interpreteert. Dat valt buiten het bestek van deze handzame richtlijn.</p> <p>Naar aanleiding van het commentaar is de tekst aangepast.</p> <p>Naar aanleiding van het commentaar is de tekst aangepast en het woord doorgankelijkheid ingevoegd.</p> <p>Naar aanleiding van het commentaar is de tekst aangepast, door toevoeging van: de aan/afwezigheid van ascites, aan/afwezigheid van collateralen en waar en de aan/afwezigheid van splenomegalie.</p> <p>De werkgroep is van mening dat dit commentaar zich op een dusdanig detailniveau begeeft, dat een aanpassing met uitgebreide literatuur moet worden ondersteund en dit aspect valt niet in de scope van de richtlijn.</p>
<p>Minimuneisen techniek: Spelfout: sagittaal ipv sagitaal of saggitaal.</p> <p>Opmerking: Arterieel is een heel rekbaar begrip. Als je maximaal contrast in je a hepatica hebt, is het per definitie een arteriële (vroeg-arterieel, CTA) fase, maar het blijkt in de praktijk vaak te vroeg om de feitelijke arteriële aankleuring van je HCC te zien. Vaak is een laat-arteriële fase veel beter om de aankleuring van de tumor op te sporen! Geen 25 maar 30-35 sec na contrast of 5-10 sec na bereiken piek in aorta. En wat is delayed/equilibrium? Is dit na 180 sec of is dit na 5 of 10 minuten?</p> <p>Je spreekt niet van een reconstructiedikte bij MR, dat is een term van de multidetector CT. Beter is te spreken van een snededikte/index.</p> <p>Ik vind dat DWI met drie b-waarden (laag en hoog) en T1w in-en uitfase obligaat is voor een MRI protocol voor evaluatie HCC. Dit zijn nu</p>	<p>ja</p> <p>nee</p> <p>ja</p> <p>nee</p>	<p>Naar aanleiding van het commentaar is de spelfout aangepast.</p> <p>De werkgroep is van mening dat dit commentaar zich op een dusdanig detailniveau begeeft, dat een aanpassing met uitgebreide literatuur moet worden ondersteund en dit aspect valt niet in de scope van de richtlijn.</p> <p>Naar aanleiding van het commentaar is de tekst aangepast.</p> <p>De werkgroep is van mening dat dit commentaar zich op een dusdanig detailniveau begeeft, dat een aanpassing met</p>

<p>net de extra sequenties naast de T2w die MRI meerwaarde geven in vergelijking met CT 4F voor wat betreft de karakterisatie van leverlesies.</p> <p>Er wordt vreemd genoeg geen melding gemaakt van de hepatobiliaire fase of het gebruik van leverspecifiek contrast? Alleen wordt dit aangehaald bij de bespreking van enkele studies. Wat is nu de plaats van leverspecifiek contrast in deze richtlijn??? Totaal geen plaats of alleen in incidenteel geval?</p> <p>Volgens geciteerde literatuur met kleine patiëntaantallen (maximaal 80 patiënten) (referenties 43-45 en 47 uit het door Aart toegestuurde artikel van Treglia) zou combinatie van danwel 11-C danwel 18-F choline-PET-CT in combinatie met 18 FDG-PET meest sensitief zijn om zowel slecht als goed gedifferentieerde HCC te detecteren, en is gezien kleine patiëntenaantallen vooralsnog misschien vooral nuttig om restafwijking /cirrhose na behandeling (TACE) van HCC van recidieven te kunnen onderscheiden.</p> <p>Hiervoor is ook 1 H spectroscopie in instituten die deze mogelijkheid hebben geschikt, zie onderstaande literatuur nummers 3,4, 5,7,9,12 waarvan no 9 uit Radiology stamt</p>	<p>nee</p> <p>nee</p>	<p>uitgebreide literatuur moet worden ondersteund en dit aspect valt niet in de scope van de richtlijn. DWI wordt als optie gegeven.</p> <p>De werkgroep is van mening dat dit commentaar zich op een dusdanig detailniveau begeeft, dat een aanpassing met uitgebreide literatuur moet worden ondersteund en dit aspect valt niet in de scope van de richtlijn Er is geen evidence dat het detectie/karakterisatie verbetert.</p> <p>Omdat er sprake is van een experimenteel werkwijze verkiest de werkgroep ervoor dit niet te noemen en de tekst derhalve niet aan te passen.</p>
--	-----------------------	---

Biopsie bij verdenking HCC

Commentaar	Verwerken ja/nee	Reactie werkgroep
<p>ik denk dat het belangrijk is om bij het nemen van een biopsie uit een voor HCC verdachte laesie er ook een biopsie genomen moet worden van normaal ogend leverweefsel. Verder is het misschien goed om te vermelden dat er minimaal twee biopsies dienen te worden genomen</p>	<p>nee</p>	<p>De werkgroep weerspreekt het commentaar niet. Echter de tekst in de richtlijn wordt niet aangepast omdat er geen literatuur beschikbaar is die deze werkwijze ondersteunt.</p>
<p>duidelijk</p>	<p>-</p>	
<p>mee eens</p>	<p>-</p>	
<p>akkoord</p>	<p>-</p>	
<p>Er wordt een eis gesteld aan de benodigde expertise van de patholoog: hoe wordt dit precies gedefinieerd? Verder zijn er toch mogelijkheden tot insturen van biopsies/paneldiagnostiek</p>	<p>nee</p>	<p>De werkgroep weerspreekt het commentaar niet, zeker kan men het biopsie ook aan een panel voorleggen. Echter wordt hierover in de richtlijntekst geen aanbeveling gedaan, omdat dit buiten de scope van de richtlijnwerkgroep</p>

<p>Wat is de plaats van het zogenaamde beschermde biopt? Dwz biopt met eerst inbrengen van een holle naald tot aan tumor om seeding te voorkomen, vervolgens met tissuecoll opspuiten needle tract? Erg dure methode, en minder makkelijk dan standaard biopt. Indien niet zinvol graag noemen, scheelt veel geld en moeite. Tweede vraag: Moet men niet altijd ook stukje niet tumoreus leverweefsel biopteren om beter (dan Child Pugg score) in te kunnen schatten hoeveel lever men kan verwijderen.</p>	<p>nee</p>	<p>lag. De werkgroep weerspreekt het commentaar niet. Er zijn inderdaad methoden om een zogenaamd 'beschermde biopt' te nemen. Er is onderzoek waaruit blijkt dat een biopt in combinatie met RFA tot weinig seeding leidt. Het is echter moeilijk te zeggen of er ook minder sprake van seeding is, in vergelijking met een standaard biopt, omdat dit niet gerandomiseerd is onderzocht. De tekst wordt derhalve niet aangepast omdat er geen onderbouwing is voor de genoemde werkwijze. Ook ten aanzien van de tweede vraag weerspreekt de werkgroep het commentaar niet. Het is een goed idee om ook uit niet-tumoreus weefsel te biopteren. Echter, het is de vraag of dit helpt om de resectabiliteit te beoordelen, want bij resectabiliteit gaat het om zaken als functionele capaciteit van de lever, nierfunctie en aan- of afwezigheid van portale hypertensie. Dit wordt het best geëvalueerd met de Child-Pugh score of de MELD score.</p>
<p>eens</p> <p>Dit advies gaat vrij ver. Het impliceert dat veel centra gediskwalificeerd zijn om leverbiopten te verrichten, terwijl het gaat om de pathologische beoordeling. Het lijkt mij daarom zinniger te kiezen voor besprekingen in panels, zoals nu ook al gebeurt bij lymfomen en weke delen tumoren. Of af te spreken dat elk biopt door een tweede expert patholoog gezien moet worden, zoals bij Barrett gebeurt. Hiermee voorkom je gesleep van patiënten over verschillende instituten om alleen een biopt te laten verrichten. In de volgende aanbeveling wordt dat ook anders gesteld.</p>	<p>-</p> <p>nee</p>	<p>De tekst zal niet worden aangepast. De werkgroep is van mening dat de beste behandeling wordt geboden door centra met ervaring. Een biopt kan niet los worden gezien van het hele diagnose en behandelplan. Derhalve is de werkgroep van mening dat een perifere centrum met weinig expertise op dit gebied geen biopsie voor HCC dient te verrichten. Daarnaast laat de gekozen formulering ('er wordt geadviseerd') ruimte voor de professional om tot een weloverwogen besluit te komen.</p>
<p>- Pagina 18/87: paragraaf 3.3: biopsie bij verdenking HCC. Hele paragraaf is gebaseerd op 1 artikel van Silva uit Gut 2008. Een systematische review van de literatuur. Behoudens deze goede referentie (review) zijn er meer recente reviews en literatuur die andere resultaten rapporteren. Met name: Robertson E.G., Baxter G. Tumour seeding following percutaneous needle biopsy: The real story!. Clin Radiology 2011; 66: 1007. Hier worden lagere percentages genoemd van 0 – 1,13%, dan de 2,7% van Silva.</p>	<p>nee</p>	<p>De werkgroep neemt de genoemde referentie niet mee in de richtlijn, omdat deze buiten het tijdvak van het literatuuronderzoek valt. Daarnaast brengt het artikel van Robertson en Baxter ons niet verder, want dit is een review van uitzaaiing bij biopten van allerlei organen waaronder de lever. Het artikel levert geen nieuwe inzichten, behalve dat sommige kleinere en oudere studies minder uitzaaiing laten zien. Overigens stellen Robertson en Baxter dat bijvoorbeeld een coaxiaal biopt (18 G naald via een 17 G schacht) waarschijnlijk minder uitzaaiing geeft, maar dat studies ontbreken. De werkgroep is derhalve</p>

		Aan de overige overwegingen is de volgende tekst toegevoegd: <i>'Er kan overwogen worden om RFA en een biopt in een sessie te doen. Dit lijkt de kans op uitzaaiing te verkleinen, alhoewel hier geen gerandomiseerd onderzoek naar is gedaan.'</i>
Fraaie richtlijn, complimenten; wellicht las ik er over heen maar bij 3.3 zag ik geen vermelding t.a.v. 'protected biopsy' of eventueel transjugulaire biopsie. Is het de bedoeling dat er niet dieper ingegaan wordt op de keuze levertransplantatie versus resectie in een tijd van orgaan schaarste? Resectie wordt meer populair maar heeft wellicht een gedegen work-up met hepatic portal venous pressure gradient meting etc.	nee	Naar aanleiding van het commentaar wordt de tekst niet aangepast. Een transjugulair biopsie is niet geschikt om tumoren te biopsieren, omdat met een transjugulair biopsie niet goed kan sturen. Ten aanzien van het commentaar betreft "protected biopsy" geeft de werkgroep aan dat er inderdaad verschillende technieken zijn om het tumor biopsie veiliger te maken. Geschikte technieken zijn: a. Een lever biopsie gevolgd door RFA via de zelfde 'needle track'; b. Een tumor biopsie waarbij de 18 G biopsienaald via een 17G geleider wordt ingebracht. Geen van deze biopsie technieken is echter aan een gerandomiseerd onderzoek onderworpen en derhalve is geen beschrijving in de richtlijn opgenomen. HVP is een uitstekende en gevalideerde techniek om portale hypertensie vast te stellen. Echter HVP wordt slechts in één centrum in Nederland stelselmatig uitgevoerd, derhalve heeft de techniek geen plaats in de richtlijn.
Geen helderheid over wat wordt bedoeld met een centrum met HCC expertise.	nee	De tekst zal niet worden aangepast. De werkgroep is van mening dat de beste behandeling wordt geboden door centra met ervaring. Voor de basis en de definitie van een centrum met HCC expertise wordt verwezen naar het hoofdstuk 'Organisatie van zorg'. Hierin staat beschreven welke disciplines bij de zorg aanwezig dienen te zijn bij het verlenen van zorg voor patiënten met HCC. De werkgroep benoemt geen getallen in de richtlijn omdat dit niet met evidence kan worden onderbouwd. De doelgroep van de richtlijn wordt in het inleidende hoofdstuk duidelijk beschreven. Om de gespecialiseerde aard van de zorg te onderschrijven wordt de incidentie (per jaar) van HCC nog ingevoegd in de definitieve versie van de richtlijn. Op deze manier wordt expliciet gemaakt, dat gezien de lage incidentie van HCC, de richtlijn bedoeld voor een beperkte groep professionals.

Pathologie diagnostiek

Commentaar	Verwerken ja/nee	Reactie werkgroep
ik vind dat in de richtlijn best wat explicieter kan worden gesteld dat biopten alleen mogen worden beoordeeld door pathologen met ene zekere mate van expertise, waarbij volumenormen best leidend kunnen zijn. Kortom het alleen maar 'overwegen' vind ik zelf wat slapjes geformuleerd en beidt veel vrijheid aan niet gewenste routes.	ja	De werkgroep is het inhoudelijk eens met het gegeven commentaar. Om meer expliciet te maken dat er sprake moet zijn van expertise is de definitieve richtlijn tekst aangepast. De doelgroep van de richtlijn wordt in het inleidende hoofdstuk duidelijk beschreven. Om de gespecialiseerde aard van de zorg te onderschrijven is de incidentie (per jaar) van HCC ingevoegd in de definitieve versie van de richtlijn. Op deze manier wordt expliciet gemaakt, dat gezien de lage incidentie van HCC, de richtlijn bedoeld voor een beperkte groep professionals. Voor de basis en de definitie van een centrum met HCC expertise wordt verwezen naar het hoofdstuk 'Organisatie van zorg'. Hierin staat beschreven welke disciplines bij de zorg aanwezig dienen te zijn bij het verlenen van zorg voor patiënten met HCC. De werkgroep benoemt geen getallen in de richtlijn omdat dit niet met evidence kan worden onderbouwd.
duidelijk	-	
tekstueel: er wordt door elkaar gesproken over overleving en de overleving. ben geen neerlandicus, maar gebruik of het een of het ander.	ja	Naar aanleiding van het commentaar is de tekst nagelopen en aangepast.
akkoord		
In de aanbevelingen worden vereisten voor de conclusie aangegeven. Is het niet beter om deze componenten verplicht deel van het verslag te laten uitmaken? Dit ook in verband met eventuele standaard verslaglegging. Het lijkt ook zinvol om de voorkeur voor een standaardverslag in de aanbeveling op te nemen (staat gepland voor PALGA). In de aanbevelingen staat de IHC slechts voor de resectie aangeraden, dit lijkt ook (en misschien wel met name) voor de biopten zinnig.	nee	De werkgroep heeft deze formulering gekozen, omdat deze voortvloeit uit de gehanteerde methodiek waarbij de mate van bewijskracht de formulering bepaalt. Er is sprake van een evidence level 3B, waaruit de formulering 'er wordt geadviseerd' volgt. Deze methodiek wordt bij alle oncologische richtlijnen toegepast om een uniforme en transparante formulering aan te houden. Deze methodiek is in bijlage 5 van de definitieve richtlijn beschreven.
-Pagina 19/87, Ad 4: In deze alinea wordt voornamelijk uit pathologie literatuur geciteerd en verdient het sterk de aanbeveling ook Lancet Oncology 2009 van Mazzafero et al. te betrekken.	nee	De inclusiecriteria van de literatuur studies betroffen studies vanaf 2000, met meer dan 400 patiënten en multivariate analyse, dit in verband met de grote hoeveelheid studies. Waarschijnlijk voldeed deze studie niet aan laatstgenoemd criterium.
akkoord	-	

Het CKBU (niet doorgelopen bij uw survey) stelt nog extra literatuur voor mbt de immunohistochemische kleuringen in de aanbevelingen.	ja	De referenties zijn toegevoegd aan de definitieve richtlijntekst.
---	----	---

Selectie van patiënten voor chirurgische en niet-chirurgische behandeling

Commentaar	Verwerken ja/nee	Reactie werkgroep
helder beschreven	nee	Dank voor het compliment
het BCLC schema voorziet niet in een advies voor HCC patiënten zonder cirrose, waarbij de tumorgrootte niet bepalend is voor de resectabiliteit. Het lijkt mij dat dit ergens apart benoemd dient te worden.	nee	Inhoudelijk kan de werkgroep zich vinden in het commentaar. Het punt is echter niet uitgewerkt in de richtlijn, omdat het geen uitgangsvraag betrof. Dit is inherent aan de gekozen methodiek, die voorschrijft een richtlijn te ontwikkelen door uitgangsvragen te beantwoorden die voortkomen uit een beperkt aantal, door het veld, geprioriteerde knelpunten. Door de gerichte beantwoording van een beperkt aantal uitgangsvragen beoogt de richtlijnwerkgroep binnen een korte tijd een richtlijn beschikbaar te kunnen stellen, waardoor de actualiteit is gewaarborgd. Prioritering van de knelpunten maakt het mogelijk om met het beantwoorden van de uitgangsvragen de grootst mogelijke kwaliteitswinst te realiseren.
Op pagina 23 van de concept richtlijn, toont u de AASLD-beslisboom ten aanzien van de stadiering en behandeling van HCC. Deze beslisboom wordt ook verder uitgediept m.b.t. de verschillende behandelmodaliteiten en suggereert daarmee dus een leidraad te zijn voor deze richtlijn. Daar kan ik het van harte mee eens zijn. Daarmee wil ik echter stipuleren dat in stage A, single HCC dus ook een inschatting van 'portal pressure' dient worden gemaakt. De enig kwantificeerbare wijze daarvoor is een HVPG-meting. Hiermee zou een risico-stratificatie verricht kunnen worden. Hier is echter geen aanbeveling danwel conclusie mbt HVPG metingen in het concept richtlijn over opgenomen. Gezien de aanzienlijke kans op morbiditeit en mortaliteit bij leverchirurgie in de patiënt met cirrhose en portale hypertensie zou de richtlijn hier wel aandacht aan moeten besteden. Indien nodig, kan ik de daarover beschikbare literatuur aandragen.	nee	Inhoudelijk kan de werkgroep zich vinden in het commentaar. Het punt is echter niet uitgewerkt in de richtlijn, omdat het geen uitgangsvraag betrof. Dit is inherent aan de gekozen methodiek, die voorschrijft een richtlijn te ontwikkelen door uitgangsvragen te beantwoorden die voortkomen uit een beperkt aantal, door het veld, geprioriteerde knelpunten. Door de gerichte beantwoording van een beperkt aantal uitgangsvragen beoogt de richtlijnwerkgroep binnen een korte tijd een richtlijn beschikbaar te kunnen stellen, waardoor de actualiteit is gewaarborgd. Prioritering van de knelpunten maakt het mogelijk om met het beantwoorden van de uitgangsvragen de grootst mogelijke kwaliteitswinst te realiseren. Daarnaast is een inhoudelijk reactie van de werkgroep op het commentaar: Trombocyten count > 100 x 10 ⁹ is een surrogaat marker voor portale hypertensie en is een alternatief voor HVPG. Bovendien dient deze afweging in een expertise centrum te worden gemaakt. Derhalve is de werkgroep van mening dat dit punt niet in een algemene richtlijn opgenomen dient te worden.

<p>In datzelfde kader (risico-stratificatie HCC chirurgie) mis ik het opnemen van aanbevelingen danwel conclusies ten aanzien van het inschatten van het toekomstige rest-levervolume (future remnant liver volume (FRL). Gebruikelijk hiervoor, en ook opgenomen in de EASL en AASLD richtlijn, is de CT-volumetrie. Derhalve verdient een Nederlandse richtlijn ook hier aandacht te besteden. Voorts valt te overwegen, om analoog aan de Japanse richtlijn voor HCC, een overweging op te nemen ten aanzien van bepaling van functionele (rest)capaciteit (zoals d.m.v. ICG). Ook hier, wil ik, indien nodig, de daarover beschikbare literatuur aandragen.</p>	<p>nee</p>	<p>Ook betreft dit punt is de werkgroep van mening dat deze afweging in een expertise centrum dient te worden gemaakt. Derhalve is de werkgroep van mening dat dit punt niet in een algemene richtlijn opgenomen dient te worden. Om de gespecialiseerde aard van deze zorg inzichtelijk te maken is de definitieve richtlijntekst aangepast. De doelgroep van de richtlijn is in het inleidende hoofdstuk duidelijk beschreven. Gezien de lage incidentie van het tumortype is de richtlijn bedoeld voor een beperkte groep professionals. In de richtlijn is derhalve de incidentie per jaar ingevoegd.</p>
<p>Pagina 23/87: De rol van levertransplantatie en chirurgische behandeling van HCC is sterk onderbelicht in de tekst. Slechts in alinea 5, 5.1.1 en 5.1.2 komt dit kort aan bod zonder onderbouwing van literatuur met uitzondering van AASLD 2011 guideline.</p>	<p>nee</p>	<p>Dit punt is niet uitgewerkt in de richtlijn, omdat het geen uitgangsvraag betrof. Dit is inherent aan de gekozen methodiek, die voorschrijft een richtlijn te ontwikkelen door uitgangsvragen te beantwoorden die voortkomen uit een beperkt aantal, door het veld, geprioriteerde knelpunten. Door de gerichte beantwoording van een beperkt aantal uitgangsvragen beoogt de richtlijnwerkgroep binnen een korte tijd een richtlijn beschikbaar te kunnen stellen, waardoor de actualiteit is gewaarborgd. Prioritering van de knelpunten maakt het mogelijk om met het beantwoorden van de uitgangsvragen de grootst mogelijke kwaliteitswinst te realiseren.</p> <p>In de richtlijn wordt aandacht gegeven aan het punt door te verwijzen naar het LOL-protocol voor de indicatiestelling en wijze van selectie voor levertransplantatie.</p>
<p>Hier wordt slechts naar een (bekend) schema verwezen. Enige nuancering en uitleg zou hier op mogelijk zijn. Uiteindelijk zal het te volgen traject/behandeling door het expert-team per patiënt gemaakt dienen te worden (weliswaar met dit schema als richtlijn)</p>	<p>nee</p>	<p>Dit punt is niet verder uitgewerkt in de richtlijn, omdat het geen uitgangsvraag betrof. Dit is inherent aan de gekozen methodiek, die voorschrijft een richtlijn te ontwikkelen door uitgangsvragen te beantwoorden die voortkomen uit een beperkt aantal, door het veld, geprioriteerde knelpunten. Door de gerichte beantwoording van een beperkt aantal uitgangsvragen beoogt de richtlijnwerkgroep binnen een korte tijd een richtlijn beschikbaar te kunnen stellen, waardoor de actualiteit is gewaarborgd. Prioritering van de knelpunten maakt het mogelijk om met het beantwoorden van de uitgangsvragen de grootst mogelijke kwaliteitswinst te realiseren.</p>
<p>Buitengewoon summier gedeelte van deze concept richtlijn. Tabel direct</p>	<p>nee</p>	<p>Dit punt is niet verder uitgewerkt in de richtlijn, omdat het geen</p>

<p>overgenomen van AASLD, zonder verdere nuancering over bijvoorbeeld gewenst restvolume hepar na resectie, wel of geen porta embolisatie, hoe verhoogde portale drukken te objectiveren (methode, standaardisatie). Blijkbaar is er in de commissie gekozen voor een zeer uitgebreide analyse wat betreft de diagnostiek en niet-chirurgische behandelingen en follow-up en een minimale chirurgische inbreng</p>		<p>uitgangsvraag betrof. Dit is inherent aan de gekozen methodiek, die voorschrijft een richtlijn te ontwikkelen door uitgangsvragen te beantwoorden die voortkomen uit een beperkt aantal, door het veld, geprioriteerde knelpunten. Door de gerichte beantwoording van een beperkt aantal uitgangsvragen beoogt de richtlijnwerkgroep binnen een korte tijd een richtlijn beschikbaar te kunnen stellen, waardoor de actualiteit is gewaarborgd. Prioritering van de knelpunten maakt het mogelijk om met het beantwoorden van de uitgangsvragen de grootst mogelijke kwaliteitswinst te realiseren.</p> <p>Ook betreft dit punt is de werkgroep van mening dat deze afwegingen in een expertise centrum dient te worden gemaakt. Derhalve is de werkgroep van mening dat dit punt niet in een algemene richtlijn opgenomen dient te worden. Om de gespecialiseerde aard van deze zorg inzichtelijk te maken is de definitieve richtlijntekst aangepast.</p> <p>De doelgroep van de richtlijn is in het inleidende hoofdstuk duidelijk beschreven. Gezien de lage incidentie van het tumortype is de richtlijn bedoeld voor een beperkte groep professionals. In de richtlijn is derhalve de incidentie per jaar ingevoegd.</p> <p>Tevens is in de inleiding van hoofdstuk lokale behandeling een tekst gevoegd om de gemaakte keuze te duiden.</p>
--	--	---

Gerandomiseerde studies betreffende lokale ablatie vs resectie bij HCC binnen de Milaan criteria:

Commentaar	Verwerken ja/nee	Reactie werkgroep
eens	-	
aanbeveling r. 960-961. de aanvulling of eventueel ethanolinjectie komt uit de lucht vallen. PEI is in alle studies inferieur aan RFA en dient alleen overwogen te worden op plaatsen waar RFA of lokale resectie technisch niet mogelijk is	ja	Naar aanleiding van het commentaar wordt de tekst aangepast. De tekst is aangepast door PEI in de aanbeveling op bladzijde 25 te verwijderen.
akkoord	-	
Mee eens	-	
De rol van RFA t.o.v. resectie: de voorstanders van RFA claimen dat het even goed is als resectie (zie de drie RCT's t.a.v. dit onderwerp bij kleine HCC's). Echter er is veel commentaar op deze studies en alleen door verkeerde hypothesen/powerberekeningen is het verschil in	nee	De werkgroep heeft begrip voor het commentaar, echter is er op grond van de voorhanden zijnde literatuur geen voorkeur uit te spreken voor RFA of resectie. De tekortkomingen, zijn derhalve ook uiteengezet in de 'overige

<p>overleving 81,8% vs. 46% niet significant en 75,65% vs. 54,78% ook niet (resectie vs RFA respectievelijk). Er zou dus wat stelliger de voorkeur aan resectie gegeven kunnen worden i.p.v. RFA.</p>		<p>overwegingen' van deze aanbeveling.</p>
<p>- Pagina 25/87, regel 950. Levertransplantatie komt vrijwel niet aan bod in de richtlijn. De enige regel die hieraan gewijd is ('Primair moet bepaald worden of levertransplantatie mogelijk is'), is een onduidelijke aanbeveling. Het verdient sterk de voorkeur uitgebreider in te gaan op de timing van overleg met/verwijzing naar een levertransplantatiecentrum, de rol van bridging en downstaging therapie en follow-up na levertransplantatie.</p>	<p>ja</p>	<p>De tekst is aangepast door een algemene opmerking toe te voegen dat er zeer laagdrempelig en voorafgaand aan ingrepen met een levercentrum overlegd dient te worden. Verdere uitwerking is niet gegeven aan de rol van levertransplantatie omdat dit geen uitgangsvraag betrof. Dit is inherent aan de gekozen methodiek, die voorschrijft een richtlijn te ontwikkelen door uitgangsvragen te beantwoorden die voortkomen uit een beperkt aantal, door het veld, geprioriteerde knelpunten. Door de gerichte beantwoording van een beperkt aantal uitgangsvragen beoogt de richtlijnwerkgroep binnen een korte tijd een richtlijn beschikbaar te kunnen stellen, waardoor de actualiteit is gewaarborgd. Prioritering van de knelpunten maakt het mogelijk om met het beantwoorden van de uitgangsvragen de grootst mogelijke kwaliteitswinst te realiseren.</p>
<p>De mogelijkheid van eventuele laparoscopische leverresectie wordt eigenlijk niet besproken. Dit is een optie in opkomst. De optie van levertransplantatie blijft erg onderbelicht (in dit stuk, zowel als in de gehele richtlijn)</p>	<p>nee</p>	<p>Verdere uitwerking is niet gegeven aan de rol van laparoscopische leverresectie en levertransplantatie omdat dit geen uitgangsvragen waren. Dit is inherent aan de gekozen methodiek, die voorschrijft een richtlijn te ontwikkelen door uitgangsvragen te beantwoorden die voortkomen uit een beperkt aantal, door het veld, geprioriteerde knelpunten. Door de gerichte beantwoording van een beperkt aantal uitgangsvragen beoogt de richtlijnwerkgroep binnen een korte tijd een richtlijn beschikbaar te kunnen stellen, waardoor de actualiteit is gewaarborgd. Prioritering van de knelpunten maakt het mogelijk om met het beantwoorden van de uitgangsvragen de grootst mogelijke kwaliteitswinst te realiseren. Betreft laparoscopische leverresectie is het bovendien niet mogelijk om de waarde te beoordelen gezien ontbreken literatuur. Betreft levertransplantatie wordt hier in de richtlijn wel aandacht aan gegeven door te verwijzen naar het LOL-protocol voor de indicatiestelling en wijze van selectie voor levertransplantatie.</p>

Niet gerandomiseerde studies betreffende lokale ablatie vs resectie bij HCC binnen en buiten de Milaan criteria

Commentaar	Verwerken ja/nee	Reactie werkgroep
eens	-	
akkoord	-	
Ik mis hier een opmerking over het moment waarop men naast de afweging RFA/resectie, bij patiënten binnen Milaan ook de overweging LTx moet maken. Immers, 1 haard van 3cm is een andere situatie dan 3 haarden van 3cm als het gaat om timen van de screening... Mogelijk volgt er nog een sectie over dit onderwerp in het vervolg van het concept.	ja	De tekst is aangepast door een algemene opmerking toe te voegen dat er zeer laagdrempelig en voorafgaand aan ingrepen met een levercentrum overlegd dient te worden. Verdere uitwerking is niet gegeven aan de rol van levertransplantatie omdat dit geen uitgangsvraag betrof. Dit is inherent aan de gekozen methodiek, die voorschrijft een richtlijn te ontwikkelen door uitgangsvragen te beantwoorden die voortkomen uit een beperkt aantal, door het veld, geprioriteerde knelpunten. Door de gerichte beantwoording van een beperkt aantal uitgangsvragen beoogt de richtlijnwerkgroep binnen een korte tijd een richtlijn beschikbaar te kunnen stellen, waardoor de actualiteit is gewaarborgd. Prioritering van de knelpunten maakt het mogelijk om met het beantwoorden van de uitgangsvragen de grootst mogelijke kwaliteitswinst te realiseren.
de optie van zogenaamde 'down-staging' voor patiënten met HCC buiten Milan criteria om uiteindelijk mogelijk wel getransplanteerd te worden, wordt niet besproken (en vind ik nergens in de tekst terug). ook hier blijft de optie van levertransplantatie volledig onderbelicht	nee	Dit punt is niet verder uitgewerkt in de richtlijn, omdat het geen uitgangsvraag betrof. Dit is inherent aan de gekozen methodiek, die voorschrijft een richtlijn te ontwikkelen door uitgangsvragen te beantwoorden die voortkomen uit een beperkt aantal, door het veld, geprioriteerde knelpunten. Door de gerichte beantwoording van een beperkt aantal uitgangsvragen beoogt de richtlijnwerkgroep binnen een korte tijd een richtlijn beschikbaar te kunnen stellen, waardoor de actualiteit is gewaarborgd. Prioritering van de knelpunten maakt het mogelijk om met het beantwoorden van de uitgangsvragen de grootst mogelijke kwaliteitswinst te realiseren. Ook betreft dit punt is de werkgroep van mening dat deze afwegingen in een expertise centrum dient te worden gemaakt. Derhalve is de werkgroep van mening dat dit punt niet in een algemene richtlijn opgenomen dient te worden. Om de gespecialiseerde aard van deze zorg inzichtelijk te maken is de definitieve richtlijntekst aangepast. De doelgroep van de richtlijn is in het inleidende hoofdstuk

		<p>duidelijk beschreven. Gezien de lage incidentie van het tumortype is de richtlijn bedoeld voor een beperkte groep professionals. In de richtlijn is derhalve de incidentie per jaar ingevoegd.</p> <p>Tevens is in de inleiding van hoofdstuk lokale behandeling een tekst gevoegd om de gemaakte keuze te duiden.</p>
--	--	---

Radiofrequentie ablatie

Commentaar	Verwerken ja/nee	Reactie werkgroep
eens	-	Ter kennisgeving
eens, zie eerder	-	
akkoord	-	
eens	-	

Welke patiënten komen in aanmerking voor RFA

Commentaar	Verwerken ja/nee	Reactie werkgroep
eens	-	
evt. te benoemen RFA als lokale controle, als brug naar transplantatie	nee	Deze verwijzing is reeds gedaan in het leverprotocol. In de richtlijn is de link opgenomen naar het LOL-protocol voor de indicatiestelling en wijze van selectie voor levertransplantatie.
akkoord	-	
eens	-	

RFA versus lasergeïnduceerde thermotherapie (LITT)

Commentaar	Verwerken ja/nee	Reactie werkgroep
eens	-	
akkoord	-	
eens	-	
Overbodig, LITT geen serieuze optie en nauwelijks of niet toegepast in NL	nee	De reden dat het punt in de richtlijn weldegelijk is opgenomen, is om aan te geven waarom LITT geen goede optie is. De werkgroep is van mening dat LITT wel benoemd moeten worden, omdat het in Duitsland wel wordt gedaan. De ervaring is dat patiënten erover lezen/googelen en dat artsen op grond van de richtlijn de Nederlandse patiënt goed moeten kunnen voorlichten.

RFA versus microwave coagulatie therapie (MWA)

Commentaar	Verwerken ja/nee	Reactie werkgroep
eens	-	ter kennisgeving
akkoord	-	
eens	-	

Transarteriële chemo-embolisatie (TACE)

Commentaar	Verwerken ja/nee	Reactie werkgroep
eens	-	
TARE mis ik	nee	In de richtlijn is een sectie opgenomen over de Yttrium TACE behandeling. De werkgroep heeft de tekst derhalve niet aangepast.
akkoord	-	
eens	-	
Pagina 29/87, Ad 5.1.7: Geadviseerd wordt het volgende artikel nog in de discussie te betrekken: 'Recurrent Hepatocellular Carcinoma Treated with Sequential Transcatheter Arterial chemoembolization and RF Ablation versus RF Ablation Alone: A Prospective Randomized Trial. Radiology: Volume 262: Number 2—February 2012.'	nee	De werkgroep neemt de genoemde referentie niet mee in de richtlijn, omdat deze buiten het tijdvak van het literatuuronderzoek valt.

TACE versus RFA

Commentaar	Verwerken ja/nee	Reactie werkgroep
eens	-	ter kennisgeving
akkoord	-	
eens	-	

TACE en PEI versus PEI alleen

Commentaar	Verwerken ja/nee	Reactie werkgroep
eens	-	ter kennisgeving
akkoord	-	
eens	-	

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

Commentaar	Verwerken ja/nee	Reactie werkgroep
eens	-	
akkoord	-	
Het belangrijkste argument om te kiezen voor DEBTACE, nl de geringere kans op bijwerkingen, mag wat mij betreft ook exact genoemd worden (zou dus vermeld zijn in Lammer 2010?). De wijze waarop dit nu geformuleerd wordt, roept deze vraag nadrukkelijk op.	nee	Naar aanleiding van het commentaar zal de tekst niet worden aangepast, omdat in de overige overwegingen en aanbevelingen reeds de geringere kans op bijwerkingen staat vermeld.

TACE gecombineerd met RFA

Commentaar	Verwerken ja/nee	Reactie werkgroep
eens	-	ter kennisgeving
Eens	-	
akkoord	-	
eens	-	

Systemische antitumorale behandeling

Commentaar	Verwerken ja/nee	Reactie werkgroep
aanbeveling: kan bij PS 0 patiënten met een duidelijke Child A in een centrum met voldoende ervaring met multikinase remmers op ander gebied (bijv. niercelcarcinoom) niet ook de behandeling met sorafenib mogelijk zijn?	nee	Naar aanleiding van het commentaar zal de tekst niet worden aangepast. De werkgroep is van mening dat enerzijds de hepatologische en oncologische expertise samen vaak noodzakelijk zijn, anderzijds omdat het niet in de geest van de centralisering van HCC behandeling is (zeker met het oog op SONCOS)
akkoord	-	
eens	-	
- pagina 34-35/87: paragraaf 5.2: systemische antitumorale behandeling. Deze paragraaf is met name gebaseerd op een beperkt aantal artikelen, met name een meta-analyse van Zhang in een anticancer drugs en een het artikel van Kudo uit 2011. De eerste zin "tot voor kort was er geen effectieve systemische therapie beschikbaar voor patiënten met hcc" is ons inziens wel de algemene opvatting maar doet tekort aan gepubliceerde RCTs. Er zijn meerdere	nee	Naar aanleiding van het commentaar zal de tekst niet worden aangepast. De werkgroep is van mening dat ondanks dat diverse, meestal kleinere studies, zijn verricht die een beperkte

<p>gerandomiseerde studies gepubliceerd waaruit bleek dat bepaalde chemotherapie schema's beter waren dan andere. Zo was OS bij patiënten die met folfox 4 schema zijn behandeld significant beter dan doxorubicin single agent (Qin ESMO 2010). Gish et al (2007) lieten een betere OS zien bij patiënten behandeld met doxorubicin ivm nolatrexed. Ook tegafur/uracil was beter dan BSC in een kleine studie. Er zijn ook enkele grotere fase II studies met gemcitabine, die een PFS/TTP lieten zien van 8-10 maanden, vergelijkbaar met sorafenib. Uiteraard kan een richtlijn uitsluitend gebaseerd zijn op peer-reviewed publicaties, maar wellicht kan er in de tekst iets over dergelijke studie-resultaten (en verwachte ontwikkelingen) worden gezegd. De tweede zin vermeldt dat er 4 gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studies zouden zijn gehouden waarin sorafenib met placebo is vergeleken. De studie van Abou-Alfa was echter een vergelijking van doxorubicine vs. doxorubicine + sorafenib. Bovendien was de studie van Cheng uit 2009 een registratiestudie. Alhoewel gerandomiseerd, werden geen tevoren gedefinieerde primaire of secundaire eindpunten vastgelegd. Tot slot betrof de studie van Abou-Alfa een gerandomiseerde fase II studie, welke vroegtijdig is afgebroken toen de data van de SHARP studie bekend werden. Zhang et al gebruikte slechts de data voor de meta-analyse vanuit een abstract, want het volledige artikel van de studie van Abou-Alfa werd pas daarna gepubliceerd. Dit maakt de waarde van de meta-analyse van Zhang et al iets minder krachtig. Immers, het zijn zeer verschillende studies. Bovendien is er sprake van bias bij het niet gebruiken van de ruwe data van de verschillende studies maar de data uit de gepubliceerde artikelen/abstract met een weefactor. De waarde van de meta-analyse m.b.t. toxiciteiten is verder gereduceerd door het feit dat 1 van de studies een studie betreft met doxorubicine in beide armen. Wij zijn dan ook van mening dat voor de literatuurbespreking de studies van Llovet en Cheng apart (kort) besproken zouden dienen te worden en hierbij noemen dat het voordeel van sorafenib voor wat betreft OS en TTP slechts < 3 maanden bedraagt en niet leidt tot betere Time To Symptomatic Progression (TTSP) (beide studies!). De studie van Abou-Alfa zou j genoemd kunnen worden met de conclusie dat de combinatie sorafenib en doxorubicine te veel cardiotoxiciteit geeft.</p> <p>Bovendien dient in de tweede zin gemeld worden dat de studies van Llovet, Cheng en Abou-Alfa betrekking hadden op patiënten met BCLC stadium C en BCLC stadium B die progressief waren na locoregionale</p>	<p>ja</p>	<p>rol van chemotherapie suggereren, er geen standaard behandelopties voorhanden waren tot de gegevens van sorafenib bekend werden.</p> <p>De werkgroep heeft de tekst naar aanleiding van het commentaar aangepast.</p>
--	-----------	--

<p>therapie. De term “gevorderd” is niet duidelijk genoeg. Immers, patiënten met BCLC stadium D komen niet in aanmerking voor sorafenib. De conclusies (in een box) zouden dan ook veranderd moeten worden met benoeming van BCLC stadium B (ook genoemd “Intermediate stadium” zie blz 23 en 28/78) na locoregionale therapie en BCLC stadium C (ook genoemd “advanced stadium”, zie dezelfde figuur). Hetzelfde geldt ook voor de “Aanbevelingen” aan het einde van het hoofdstuk. Hierin dient te worden gepreciseerd/c.q. duidelijk onderscheiden dat zowel BCLC stadium B (indien niet langer een optie voor TACE) en stadium C (gevorderd) in aanmerking komen voor systeemtherapie met sorafenib.</p> <p>In de laatste alinea van de aanbevelingen (regels 1382-1383) wordt de waarde van sorafenib ons inziens te weinig benadrukt. Er zou een duidelijkere aanbeveling moeten komen. Bijvoorbeeld: “Bij patiënten met Child Pugh A levercirrose en HCC, die progressief zijn na locoregionale therapie i.v.m. BCLC stadium B en patiënten met Child Pugh A levercirrose en HCC met BCLC stadium C is behandeling met sorafenib de standaard systemische behandeling.</p>	ja	De werkgroep heeft de tekst naar aanleiding van het commentaar aangepast.
<p>We missen in dit hoofdstuk (5.3, of onder systeemtherapie) een beschrijving van de ontwikkelingen op het gebied van systemische therapie. Een groot aantal fase II en III studies met verschillende cytostatica, TKI's en biologicals zijn inmiddels onderweg. mTOR inhibitoren, FGF remmers, cMET inhibitoren en combinatietherapieën met cytostatica lijken veelbelovend (eerste lijns therapie bij BCLC stadium C HCC, en (neo-) adjuvante setting). Het is nuttig om deze ontwikkelingen in de richtlijn te benoemen.</p>	nee	Naar aanleiding van het commentaar zal de tekst niet worden aangepast. De werkgroep is van mening dat dit aspect niet in de richtlijnen beschreven dient te worden. Er is nog geen enkele positieve fase III studie met een nieuwe TKI of anderszins. Er wordt reeds benadrukt dat behandeling (verder) bij voorkeur in studieverband dient plaats te vinden.

Stereotactische radiotherapie (SBRT)

Commentaar	Verwerken ja/nee	Reactie werkgroep
eens	-	
bij centrale irresectabele en niet voor RFA in aanmerking komende tumoren zeker een rol (bij colorectale metastasen)	nee	Naar aanleiding van het commentaar zal de tekst niet worden aangepast. SBRT kan een hoge kans van response bieden voor de behandeling van HCC als het colorectale lever metastasen betreft die niet in aanmerking komen voor RFA. In de behandeling van levermetastasen is er geen andere niet experimentele lokale behandeloptie voor deze patiënten, maar voor HCC is TACE mogelijk voor deze patiënten groep. De

		werkgroep is van mening dat een gerandomiseerde studie tussen TACE en SBRT voor patiënten die niet in aanmerking komen voor RFA de beste manier zou zijn om de rol van SBRT te kunnen bepalen.
akkoord		
In studieverband is wel wat vaag. Wat zijn de minimale eisen van zo'n studie? Hoe zeker is de imaging diagnose? Moet HCC PA bewezen zijn? Moet er een minimale nog te verwachte natuurlijke survival zijn? Hoe wordt respons gemeten?	nee	Naar aanleiding van het commentaar zal de tekst niet worden aangepast. De werkgroep is van mening dat deze gespecificeerde beschrijving niet aan de algemene richtlijntekst toegevoegd hoeft te worden. De beste manier om de rol van stereotactische radiotherapie te bevestigen is in een gerandomiseerde studie. De rationale hierachter zou zijn dat SBRT een langere "time to progression" zou kunnen bieden dan TACE op basis van een klein aantal gepubliceerde studies. De diagnose van HCC wordt bepaald volgens de EASLD- EORTC practice guidelines (2012). Zie Fig 2 Diagnostic algorithm. Daar is te zien dat een biopsie niet nodig is voor noduli van 1-2 cm met twee positieve imaging technieken (CT/ MRI) of voor noduli >2cm met een positieve techniek. De studie zou eerst kunnen starten als een gerandomiseerde fase II met survival als secondary endpoint en niet per direct als fase III met survival als primary endpoint. Response moet gemeten worden op basis van m RECIST criteria.
De aanbeveling roept meer vragen op dan dat die duidelijkheid biedt. Moeten we niet gewoon concluderen dat er geen aanbeveling gedaan kan worden o.b.v. de beschikbare gegevens. Mogelijk kan SBRT plaatsvinden in onderzoeksverband.	nee	Naar aanleiding van het commentaar zal de tekst niet worden aangepast. De revisie van de beschikbare literatuur laat in het algemeen zien dat er aanwijzingen zijn dat stereotactische radiotherapie een hoge kans op (complete of partiële) response geeft. Dit met een beperkte kans van toxiciteit voor Child A patiënten. Maar er zijn weinig prospectieve studies en de bestudeerde populaties zijn zeer heterogeen. De werkgroep is dus van mening dat SBRT een rol heeft in de behandeling van HCC patiënten en dat deze rol voorlopig in onderzoeksverband is.

Yttrium-90 radio-embolisatie

Commentaar	Verwerken ja/nee	Reactie werkgroep
Eens	-	

bij VPT lijkt er ook een indicatie o.g.v. ervaringen vgs Salem	nee	De werkgroep onderschrijft deze indicatie niet en heeft de tekst derhalve niet aangepast.
regel 1460 toevoegen "alleen" voor verricht reden; om aan te geven dat deze (studie) behandeling gereserveerd dient te blijven voor deze CP categorie patiënten	ja	De werkgroep heeft de tekst naar aanleiding van het commentaar aangepast. De aanbeveling zal worden aangepast, zijnde: De werkgroep is van mening dat Yttrium-90 radio-embolisatie bij voorkeur uitgevoerd moet worden in een onderzoeksetting en <i>alleen</i> verricht dient te worden bij patiënten met Child-Pugh A-B (<8).
In studieverband is wel wat vaag. Wat zijn de minimale eisen van zo'n studie? Hoe zeker is de imaging diagnose? Moet HCC PA bewezen zijn? Moet er een minimale nog te verwachte natuurlijke survival zijn? Hoe wordt respons gemeten?	nee	Naar aanleiding van het commentaar zal de tekst niet worden aangepast. De werkgroep is van mening dat deze gespecificeerde beschrijving niet aan de algemene richtlijntekst toegevoegd hoeft te worden. Aanvullend geeft de werkgroep mee dat de behandeling wel "klinisch" aangeboden kan worden, maar omdat het gaat om een nieuwe interventie waarmee de ervaring in Nederland beperkt is de werkgroep van mening dat de behandelingen verricht moeten worden aan de hand van een "registry", dat wil zeggen dat patiënten follow-up imaging krijgen na 1, 3, 6 en 12 maanden na behandeling. Response metingen worden gedaan aan de hand van RECIST. De diagnose hoeft niet PA bewezen te zijn (zie EASL criteria en de criteria van deze richtlijn voor diagnosestelling HCC)
mee eens. Het kostenplaatje zou vermeld kunnen worden.	nee	De werkgroep heeft voor geen van de behandelopties de kosten benoemd en zal de tekst derhalve niet aanpassen.
In hoofdstuk 5.3, "Innovatieve behandelingen" staan SBRT en Yttrium genoemd. Gezien de literatuur en het gebruik van deze innovatieve behandelingen wereldwijd is SBRT nog verder van de praktijk verwijderd dan Yttrium. De toelichting over Yttrium verdient ons inziens meer aandacht.	nee	De werkgroep neemt het commentaar ter kennisgeving aan. De tekst betreft Yttrium is in de richtlijn opgenomen zoals deze door het verantwoordelijke werkgroeplid is opgesteld.

Nazorg en nazorg: Algemeen

Commentaar	Verwerken ja/nee	Reactie werkgroep
eens	-	
akkoord	-	
ok	-	
Hoofdstukken 6 en 7 zijn grotendeels overgenomen van andere	nee	De werkgroep neemt het commentaar ter kennisgeving aan. De

richtlijnen en documenten over diagnostiek en behandeling van maligniteiten (o.a. oncoline). Ze bevatten veel ambtelijke aanbevelingen uit algemene gezondheidszorgrichtlijnen, maar bieden weinig houvast voor de dagse praktijk en zijn weinig aansprekend voor de clinicus practicus. De 10 pagina's vormen nu en wel erg belangrijk deel van de gehele tekst van de richtlijn HCC.		teksten betreffende nazorg en nacontrole zijn opgesteld op basis van standaard teksten. Deze teksten zijn gebaseerd op de richtlijnen Herstel na Kanker [IKNL 2011], Detecteren behoefte psychosociale zorg [IKNL 2010] en Oncologische revalidatie [IKNL 2011] en zijn vervolgens door de werkgroep specifiek gemaakt voor het betreffende tumortype. IKNL pleit ervoor om op deze manier een uniforme en onderbouwde beschrijving te geven van de wijze waarop nazorg en nacontrole verleend dienen te worden.
--	--	--

Nazorg en nazorg: Gevolgen en aanpak 1e jaar

Commentaar	Verwerken ja/nee	Reactie werkgroep
bij zelfmanagement lijkt mij met name een taak gelegen voor de verpleegkundige specialist, dan wel gespecialiseerde verpleegkundige in HCC. Zij/hij heeft meer tijd een aandacht voor de hier genoemde factoren dan de specialist en kan daarmee de specialist ondersteunen. Ik zou dit toevoegen	ja	De werkgroep heeft de tekst naar aanleiding van het commentaar aangepast. Zie hiervoor de definitieve richtlijntekst.
akkoord	-	
Goed dat dit is opgenomen in de richtlijn. praktisch punt: bij heroverwogen wordt gesuggereerd dat een patiënt een jaar na behandeling voor HCC naar de huisarts terug verwezen kan worden. Dat lijkt mij uit ook van oncologische nazorg en surveillance een rare gedachte. Bij alle andere oncologische aandoeningen blijft een patiënt ook jaren onder controle. Kennis over surveillance is geen basiskennis voor huisartsen en hoort m.i. bij (lever-)specialisten thuis.	nee	De werkgroep neemt het commentaar ter kennisgeving aan. De heroverweging waarover in dit deel van de richtlijn wordt gesproken heeft betrekking op lichamelijke en psychische klachten ten gevolge van de behandeling. In paragraaf 6.3 'detectie nieuwe kankermanifestatie' wordt een het advies gegeven om 5 jaar follow up uit te voeren.

Nazorg en nazorg: Detectie nieuwe kankermanifestaties

Commentaar	Verwerken ja/nee	Reactie werkgroep
eens	-	
Wat ik graag had gezien is dat er bij dit stuk ook was gekeken naar de waarde van FDG PET/CT voor de vroege detectie van vooral extra-hepatische recidieven. Of dat er bij de bespreking van FDG PET/CT in het eerdere hoofdstuk over de initiële diagnostiek dit vermeld zou zijn geweest, aangezien er geen eenduidige adviezen mogelijk zijn bij dit hoofdstuk. Zeker bij een beschikbare PA-uitslag van de primaire tumor	nee	Dit punt is niet uitgewerkt in de richtlijn, omdat het geen uitgangsvraag betrof. Dit is inherent aan de gekozen methodiek, die voorschrijft een richtlijn te ontwikkelen door uitgangsvragen te beantwoorden die voortkomen uit een beperkt aantal, door het veld, geprioriteerde knelpunten. Door de gerichte beantwoording van een beperkt aantal

<p>en dus de wetenschap over de differentiatiegraad is via selectie van die gevallen met een matig/slechte differentiatie graad en/of een primaire tumor groter-gelijk dan 5 cm die subpopulatie beter af met FDG PET/CT, aangezien de accuratesse daarbij hoger ligt dan voor CT alleen. Zie hiervoor onderstaande artikelen: http://www.wjnet.com/1007-9327/pdf/v18/i23/2979.pdf http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2998956/pdf/WJH-1-90.pdf http://rd.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00268-005-0791-5 Zoals in het artikel van Lee blijkt kan een expiratie low dose CT zoals gemaakt bij de PET/CT een diagnostische max-inspiratie en contrast-enhanced CT niet vervangen. Dit is ook conform de bevindingen in dit artikel: http://jnm.snmjournals.org/content/47/2/298.full.pdf. De vraag is of dit niet kan worden ondervangen door een extra low-dose CT thorax bij maximale inspiratie te verrichten bij de PET/CT. Dit wordt ondersteund door het volgende artikel: http://rd.springer.com/article/10.1007%2Fs00330-005-0080-6?LI=true#page-1. De toegevoegde waarde van iv-contrast bij CT-thorax voor de sensitiviteit voor kleine longnoduli is discutabel. Specificiteit zal daarentegen wel verbeteren. Zie: http://rd.springer.com/article/10.1007%2Fs00330-004-2335-z?LI=true#page-1. De vraag is of er voor de specificiteit meer vertrouwd zal worden op de contrastopname of op de vergelijking met eerder. In het laatste geval mag verwacht worden dat er slechts beperkt toegevoegde waarde bestaat voor toedienen van contrast. Kortom: bij matig/slecht gedifferentieerd HCC en/of een primaire tumor groter gelijk dan 5 cm zou ik de clinici in mijn ziekenhuis een PET/CT met een extra maximale inspiratie en breath-hold low dose CT-thorax adviseren.</p>		<p>uitgangsvragen beoogt de richtlijnwerkgroep binnen een korte tijd een richtlijn beschikbaar te kunnen stellen, waardoor de actualiteit is gewaarborgd. Prioritering van de knelpunten maakt het mogelijk om met het beantwoorden van de uitgangsvragen de grootst mogelijke kwaliteitswinst te realiseren. Het is mogelijk dat dit punt wordt meegenomen in een eerstvolgende revisie van de richtlijn.</p>
<p>akkoord</p>	<p>-</p>	
<p>waarom hier geen keuze tussen CT EN MRI?</p>	<p>nee</p>	<p>De werkgroep neemt het commentaar ter kennisgeving aan. In het voorbeeld van een veel gebruikt schema voor follow-up wordt enkel als advies CT meegegeven.</p>
<p>De winst van follow up is misschien wel significant maar zeer beperkt. Het blijft derhalve de vraag of al te strikte aanbeveling tav de FU zoals nu in de richtlijn opgenomen is gerechtvaardigd is.</p>	<p>nee</p>	<p>De werkgroep neemt het commentaar ter kennisgeving aan en verwijst naar de derde aanbeveling in deze tekst. Hierin staat dat de patiënt geïnformeerd moet worden over de mogelijkheden en beperkingen van vroeg detectie. Een goed geïnformeerde patiënt kan samen met de hoofdbehandelaar besluiten voor wel/geen vroeg detectie. De werkgroep is van mening dat dit boven de richtlijn uitstijgt.</p>

Nacontrole en nazorg: Evaluatie medisch handelen

Commentaar	Verwerken ja/nee	Reactie werkgroep
eens	-	
akkoord	-	
Voor mij volstrekt onduidelijk wat hiermee bedoeld wordt of wat men hier mee wil bereiken. Wat is evaluatie van medisch handelen? Een kritische zelfreflectie? Dat lijkt me een basisvoorwaarde voor alle medisch handelen. Wie doet dit? hoe doe je dit? Hoe rapporteer je dit? is er een standaard format? etc. etc. Zou zeggen: uitwerken of weglaten.	nee	De werkgroep neemt het commentaar ter kennisgeving aan. De gestelde vragen zijn op zich relevant en vragen om aandacht bij het implementatietraject van de richtlijn. Het stuk tekst slaat op het vervolg na de richtlijn waarbij bijvoorbeeld aan de hand van databases (palga, radiologie, NKR) aan de hand van nog op te stellen indicatoren gemeten zal worden of de kwaliteit van het medisch handelen, zoals gedefinieerd in de aanbevelingen van de richtlijn, beïnvloed wordt door de richtlijn. Dit is geen individuele evaluatie van een arts, maar dit vindt plaats op macroniveau. Op deze manier kan zichtbaar gemaakt worden of de richtlijn impact heeft, en als dat niet zo is, hoe dat komt. Inzicht kan worden verkregen of er sprake is van compliance of dat de aanbevelingen aangepast dienen te worden. Door een evaluatie wordt feedback verkregen voor de verdere verbetering van de richtlijn.

Nacontrole en nazorg: Herinrichting biedt kansen

Commentaar	Verwerken ja/nee	Reactie werkgroep
eens	-	
akkoord	-	
moet de optie van (instellingsoverschrijdende of regionale) zorgpaden genoemd worden?	nee	De werkgroep neemt het commentaar ter kennisgeving aan. Het beschrijven van een zorgpad kan wel een afgeleide zijn van deze richtlijn, maar valt buiten de tekst van de richtlijn.

Organisatie van zorg: Diagnostische fase bij verdenking maligniteit

Commentaar	Verwerken ja/nee	Reactie werkgroep
eens	-	
Voor de minimale samenstelling van het MDO lijkt mij in de diagnostische fase een verpleegkundig specialist niet nodig en een	ja	De werkgroep heeft de tekst naar aanleiding van het commentaar aangepast.

<p>patholoog alleen op afroep. In centra waar Yttrium-90 radioembolisatie wordt uitgevoerd hoort ook een nucleair geneeskundige betrokken te worden bij het MDO. Op basis van het wel of niet toevoegen van PET/CT of botscan zou in alle andere gevallen in ieder geval facultatief een nucleair geneeskundige dienen te worden uitgenodigd.</p>		<p>De tekst is aangepast door aan te geven dat een nucleair geneeskundige (facultatief) betrokken dient te zijn.</p>
<p>In centra waar Yttrium-90 radioembolisatie wordt uitgevoerd hoort ook een nucleair geneeskundige betrokken te worden bij het MDO. Op basis van het wel of niet toevoegen van PET/CT of botscan zou in alle andere gevallen in ieder geval facultatief een nucleair geneeskundige dienen te worden uitgenodigd.</p>	ja	<p>De werkgroep heeft de tekst naar aanleiding van het commentaar aangepast. De tekst is aangepast door aan te geven dat een nucleair geneeskundige (facultatief) betrokken dient te zijn.</p>
<p>akkoord</p>		
<p>Er worden in dit hoofdstuk adviezen gegeven die erg ver gaan, van grote invloed zijn op de werkwijze van bijna alle instellingen en niet goed onderbouwd worden door wetenschappelijk onderzoek (er worden wel onderzoeken genoemd in de tekst, maar verwijzingen ontbreken). Dat er in de diagnostische fase multidisciplinair overleg moet zijn is logisch. De verplichte aanwezigheid van een radiotherapeut is voor mij niet logisch: in de diagnostiek speelt deze geen rol en bij de behandeling alleen in experimentele behandelingen. Het lijkt me dat deze niet thuis hoort in het rijtje 'minimaal aanwezig'. Laat hem/haar de tijd beter besteden! Wat voor verpleegkundig specialist is hier bedoeld: een oncologie-verpleegkundige (die een patiënt die uit de surveillance komt niet kent) of een hepatitis verpleegkundige, of nog een andere specialisatie. De onderbouwing hiervoor is mager, zeker als het gaat om het diagnostische deel. Hoeveel verpleegkundig specialisten levertumoren zijn er in Nederland? 2? 3? het lijkt niet realistisch om dit als eis op te nemen. Deze doelen zijn voor de meeste centra in Nederland niet realistisch denk ik. Als de richtlijn tot doel heeft de diagnostiek en behandeling van HCC in een beperkt aantal (2-3) centra te concentreren zou dat de aanbeveling moeten zijn. Dan kan er vervolgens duidelijk worden afgesproken welke patiënten die worden opgespoord in surveillance (in alle andere ziekenhuizen in Nederland) wanneer en op welke gronden doorverwezen moeten worden. Met andere woorden: surveillance vindt in bijna alle ziekenhuizen plaats en de diagnostische fase moet ook mogelijk zijn in deze ziekenhuizen. De behandeling verdient zeker concentratie in centra die aan (minimum) normen voldoen. In deze richtlijn worden echter geen minimum normen genoemd voor de behandeling, anders dan de samenstelling van de teams. Het lijkt niet logisch om de adviezen over de diagnostische fase</p>	ja	<p>De werkgroep heeft de tekst naar aanleiding van het commentaar aangepast. De volgende aanpassingen zijn gedaan:</p> <ul style="list-style-type: none"> - De aanwezigheid van radiotherapeut en nucleair geneeskundige is facultatief, afhankelijk van de lokale situatie - De verpleegkundig specialist levertumoren is vervangen door verpleegkundig specialist <p>Er is geen evidence voor minimum normen anders dan dat het een relatief zeldzame ziekte betreft en in algemene zin concentratie van zorg voor een dergelijke ziekte, kwaliteitswinst en kosten reductie oplevert. Om deze reden is de tekst niet aangepast.</p>

gelijk te laten zijn met die van de behandel fase. Dat sluit niet aan bij de praktijk in Nederland.		
Hoofdstuk 7, pagina 44/87: Ad regel 1735, 1736 en 1737 (en 1755, 1756, 1758): De aanwezigheid van een verpleegkundig specialist kan wel nuttig zijn maar we vinden dit niet essentieel. Aangezien radiotherapie niet behoort tot de standaardbehandelingen van HCC is aanwezigheid van radiotherapeut niet noodzakelijk. De aanwezigheid van een patholoog is belangrijk bij het bespreken van de PA-resultaten bij diagnose/resectie. Echter, een groot aantal HCCs wordt gediagnosticeerd zonder PA diagnose en PA diagnostiek is in de loop van het zorgtraject niet altijd van belang. Vandaar dat de aanwezigheid van een patholoog niet altijd noodzakelijk zal zijn.	ja	De tekst is aangepast. De volgende aanpassingen zijn gedaan: - De aanwezigheid van radiotherapeut en nucleair geneeskundige is facultatief, afhankelijk van de lokale situatie - De verpleegkundig specialist levert tumoren is vervangen door verpleegkundig specialist De werkgroep is van mening dat voor de patiënten die in een MDO besproken worden waar wel PA-resultaten van aanwezig zijn de aanwezigheid van een patholoog juist toegevoegde waarde heeft. De agenda technische organisatie van een MDO in relatie tot de aanwezigheid van PA-preparaten laten we aan de lokale situatie over, de tekst is wat dit aspect betreft niet aangepast
Ik mis in dit deel de betrokkenheid van een transplantatie centrum. Tijdig overleg met een dergelijk centrum zou de patiënt en het proces ten goede komen.	nee	De werkgroep neemt het commentaar ter kennisgeving aan. In het hoofdstuk Behandeling wordt verwezen naar het levertransplantatieprotocol en het belang van overleg met een dergelijk centrum onderstreept.

Organisatie van zorg: Behandel fase

Commentaar	Verwerken ja/nee	Reactie werkgroep
eens is er nagedacht over een landelijke zorggids? akkoord	nee	ter kennisgeving
Een centrum dat een bepaalde behandeling aanbiedt zou deze minimaal 10 keer per jaar moeten doen. Dergelijke normen ontbreken geheel in de richtlijn, jammer.	nee	ter kennisgeving

Organisatie van zorg: Nazorgfase

Commentaar	Verwerken ja/nee	Reactie werkgroep
duidelijk. heb ik echt wat aan akkoord	-	
Kanttekening: het begrip hoofdbehandelaar is punt van discussie in verschillende huizen. Wat hier wordt beoogd te zeggen is dat het voor de patiënt en medebehandelaars duidelijk moet zijn wie de regie in handen heeft en wie aanspreekpunt voor de patiënt is.	nee	ter kennisgeving

TNM Classificatie

Commentaar	Verwerken ja/nee	Reactie werkgroep
eens	-	
Gezien het de essentiële rol van de leverfunctie voor behandelopties en prognose is de TNM classificatie voor HCC van zeer beperkte waarde. Dit dient in de richtlijn duidelijk naar voren te komen	nee	De TNM-classificatie is als standaard opgenomen. In de richtlijntekst is de besluitvorming bij de verschillende behandelopties en de beïnvloedende factoren bij het maken van een keuze beschreven.
akkoord	-	

Bijlagen

Commentaar	Verwerken ja/nee	Reactie werkgroep
heel compleet en overzichtelijk	-	
akkoord	-	

Aanvullingen en vragen

Commentaar	Verwerken ja/nee	Reactie werkgroep
prima richtlijn, veel zorg aan besteed, inhoudelijk heel goed	-	
Geen commentaar	-	
akkoord	-	
Referentielijst niet volledig, klopt niet helemaal. Met name ontbreken een aantal referenties van studies genoemd in bijlage 13		In de definitieve richtlijntekst is een aangepaste referentielijst opgenomen.
hier mist de afvaardiging van levertransplantatie, ic Landelijk Overleg Levertransplantatie (LOL) (gelinkt aan de Nederlandse Transplantatie Vereniging (NTV))	nee	In de richtlijn wordt aandacht gegeven aan het punt door te verwijzen naar het LOL-protocol voor de indicatiestelling en wijze van selectie voor levertransplantatie.
Voor het overgrote gedeelte een uitstekende richtlijn. Echter daar waar de chirurgische behandeling (resectie- en transplantatie) een wezenlijk onderdeel van de behandeling van deze patiënten groep is, is dit gedeelte wel zeer summier en geeft derhalve nauwelijks handvatten. Mogelijk is de commissie er van uit gegaan dat de patiënten die in aanmerking komen voor chirurgische behandeling toch wel in expertise centra terecht komen. In mijn ogen is de richtlijn echter bedoeld voor allen die in aanraking komen met patiënten met een mogelijk HCC.	ja	De werkgroep heeft de tekst naar aanleiding van het commentaar aangepast. In de inleiding van hoofdstuk lokale behandeling is een tekst gevoegd om de gemaakte keuze te duiden.