

Hepatocellulært karsinom: Epidemiologi og overvåkning



Håvard Midgard, Gastromedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus
John Willy Haukeland, Gastromedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus

Epidemiologi

Hepatocellulært karsinom (HCC) er den vanligste (90%) formen for primær leverkreft. På verdensbasis er HCC forbundet med betydelig sykdomsbyrde og regnes som den sjettede hyppigste kreftform, den fjerde vanligste kreftdødsårsak og den nest dødeligste kreftsykdom (Figur 1) (1, 2). Global insidens av HCC er økende, og WHO anslår at insidensen vil overstige én million tilfeller i 2025 og at mer enn én million vil dø av sykdommen i 2030 (3, 4).

I Norge er insidensen av histologisk verifisert HCC ca. 3/100 000 for menn og 1/100 000 for kvinner med om lag 110 nye tilfeller per år. Den reelle insidensen er sannsynligvis vesentlig høyere, siden pasienter med radiologisk diagnose ikke inngår i disse tallene. Det meldes årlig 350-380 tilfeller av primær leverkreft (diagnose C22, som også inkluderer intrahepatisk cholangiokarsinom og andre sjeldne kreftformer) til Kreftregisteret (Figur 2). Menn rammes omtrent dobbelt så hyppig som kvinner. Sverige, som har dobbelt så stor befolkning som Norge, rapporterer 700 tilfeller av HCC årlig.

Etiologi og patogenese

Mer enn 90% av HCC-tilfeller oppstår hos pasienter med kronisk leversykdom. Levercirrhose er den klart viktigste risikofaktoren og globalt oppstår 70-80% i en cirrhotisk lever (5). Norske data tyder på at andelen pasienter med underliggende cirrhose er lavere (6), noe som kan reflektere forskjeller både i epidemiologi (lavere cirrhose-prevalens i befolkningen) og cirrhose-diagnostikk (tidlig cirrhose kan være underdiagnostisert ved normale radiologiske funn). Insidensen av HCC hos pasienter med cirrhose varierer fra 1-6% per år, avhengig av etiologi og stadium av leversykdom, alder, kjønn og flere andre faktorer (7). Risikoen øker proporsjonalt med Child-Pugh-klasse. Selv om HCC er den vanligste dødsårsak hos pasienter med cirrhose globalt (8), er HCC er mer sjelden dødsårsak (10%) hos pasienter med cirrhose i Norge (9).

Ved kronisk leversykdom vil vedvarende inflammasjon, nekrose, oksidativt stress, fibrose og regenerasjon kunne føre

til akkumulasjon av genetiske og molekylære endringer som over tid kulminerer med dannelsen av dysplastiske noduli og HCC (Figur 3). De vanligste somatiske mutasjonene (TERT promotør, TP53 og CTNNB1) er foreløpig ikke angrepspunkter for terapi (10).

Risikofaktorer

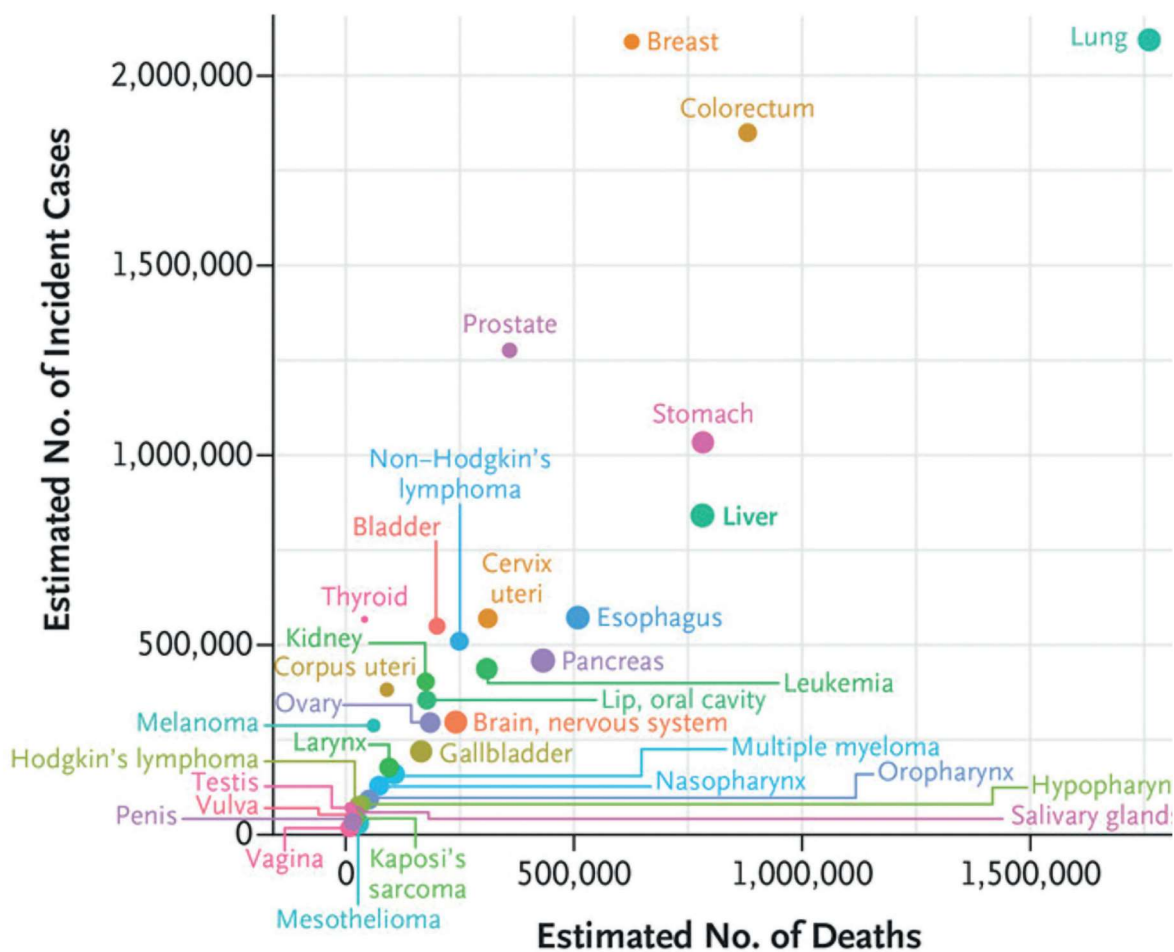
Kronisk virushepatitt

Risikoen for HCC er spesielt høy hos pasienter med ubehandlet kronisk virushepatitt. Mens kronisk hepatitt B virus (HBV)-infeksjon er vanligste årsak (>60%) til HCC i høyendemiske områder (Sørøst-Asia og Afrika), er denne andelen under 10% i Norge (6). Siden HBV er et DNA-virus som integreres i vertsgenomet (11), har viruset direkte onkogene effekter uavhengig av underliggende leverfibrose. Dette er sannsynligvis noe av årsaken til at opptil 20% av HBV-relatert HCC oppstår i non-cirrhotisk lever.

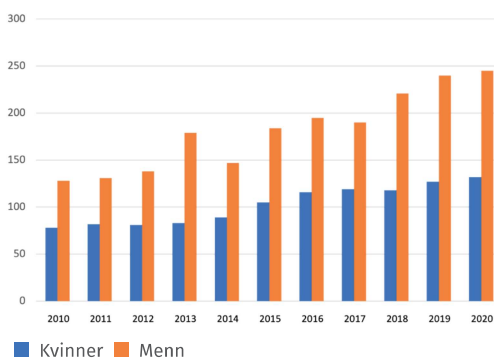
Kronisk hepatitt C virus (HCV)-infeksjon har lenge vært den vanligste årsaken til HCC i vestlige land, inkludert Norge (6), men etter introduksjonen av direktevirkende antiviral behandling i 2014 har insidens og mortalitet av HCV-relatert HCC gått betydelig tilbake. Selv om HCV-relatert HCC kan utvikles i pre-cirrhotisk stadium, oppstår det i all hovedsak hos pasienter med etablert cirrhose. HCC-risiko ved ubehandlet HCV-cirrhose er 3-6% per år (7).

NASH

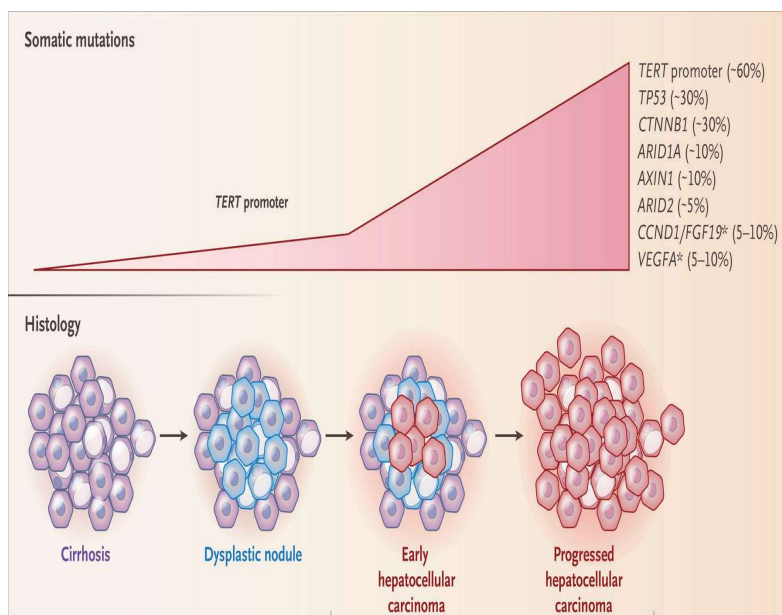
Ikke-alkoholisk fettleversykdom (NAFLD/NASH) er den vanligste årsaken til kronisk leversykdom i den vestlige verden. Global insidens av NASH-relatert HCC har økt kraftig i takt med fedmeepidemien, og er på vei til å bli den vanligste årsaken til HCC i vestlige land (12). Foreløpig er NASH årsak til en beskjeden andel av HCC i Norge (5-10%). 30-50% av NASH-relatert HCC oppstår imidlertid i non-cirrhotisk lever, noe som reflekterer den komplekse patofysiologien ved NASH hvor oksidativt og metabolsk stress, insulinresistens og kronisk inflammasjon bidrar som drivere i karsinogenesen (13).



Figur 1. Globale estimater for insidens og død av alle kreftformer i 2018, inkludert hepatocellulært karsinom. Fra Villanueva A. N Engl J Med 2019; 380:1450-1462



Figur 2. Årlige meldte tilfeller av primær leverkreft (C22) til Kreftregisteret fra 2010 til 2020, fordelt på kvinner og menn.



Figur 3. Oppsummering av de viktigste molekylære og histologiske endringer ved hepatisk karsinogenese. Fra Villanueva A. N Engl J Med 2019; 380:1450-1462

«Mer enn 90 % av HCC-tilfeller oppstår hos pasienter med kronisk leversykdom»

Alkohol

Alkoholrelatert cirrhose innebærer HCC-risiko på 1-3% per år og er årsak til 15-30% av HCC-tilfeller (14). I tillegg til risikoen som kan tilskrives underliggende cirrhose, er det sannsynlig at alkohol har direkte toksisk-onkogene effekter hvor oksidativt stress står sentralt (15). Alkoholoverforbruk opptrer ofte som kofaktor som kan øke HCC-risikoen ved andre etiologier, for eksempel HCV og NASH.

Andre risikofaktorer

Mer sjeldne årsaker til HCC er cirrhose på grunn av immunologiske leversykdommer (AIH, PBC, PSC) og hemokromatose, hvorav sistnevnte er forbudt med spesielt høy risiko. Andre risikofaktorer er høy alder (høyeste insidens er rapportert hos personer over 70 år), mannlig kjønn (2-3 ganger økt risiko) og røyking, mens kostholds faktorer er mer kontroversielt. Høy forekomst av aflatoxin B1 (sopp-toksin som produseres av aspergillus under suboptimale lagringsforhold for bl.a. korn) i Afrika bidrar synergistisk til HCC-risiko ved HBV-infeksjon (16). Akutt intermitterende porfyri er forbundet med HCC-risiko uavhengig av stadium av leversykdom, sannsynligvis relatert til oksidativt stress sekundært til akkumulasjon av intermediære metabolitter.

Forebyggende tiltak

Forebygging og behandling av virushepatitt

HBV-infeksjon kan effektivt forebygges gjennom vaksinasjon og ved å forhindre vertikal smitte fra mor til barn under svangerskap og fødsel. I Norge er HBV-vaksine inkludert i barnevaksinasjonsprogrammet, og det gis rutinemessig immunglobulin og vaksine til nyfødte av HBsAg positive mødre samt antiviral behandling til mor i tredje trimester dersom mor er høyviremisk (17). Dekningsgraden av vaksiner er imidlertid fortsatt lav i deler av Asia og Afrika. HCV-smitte hos injiserende rusmiddelbrukere kan forebygges gjennom tilgang til rent brukerstyr og legemiddelassistert rehabilitering (18). Iatrogen smitte via transfusjoner eller gjenbruk av medisinsk utstyr er eliminert i den vestlige verden, men forekommer fortsatt i flere lavinntektsland.

Antiviral HBV-behandling med nukleosid analog reduserer risiko for utvikling av cirrhose og ved virus-suppresjon over tid reduseres risikoen for HCC med 50-80% (19). Behandlingen er ofte livslang og er forbundet med svært få bivirkninger (*HBV-veiledere*). HCV-behandling med direktevirkende antivirale midler medfører varig virusfrihet hos 95-98% etter 8-12 ukers tablettbehandling uten bivirkninger (*HCV-veiledere*). Varig virusfrihet bremser

videre progresjon av leversykdom og reduserer risikoen for HCC med 70% (20). Ved allerede etablert cirrhose foreligger likevel en residualrisiko på 2% pr år, mens risikoen ved brodannende fibrose er betydelig lavere (0.5% per år) (21).

Reduksjon av alkoholkonsum

Behandling av underliggende leversykdom vil, uavhengig av etiologi, kunne bremse progresjon av leversykdommen og indirekte bidra til å redusere HCC-risiko. Klinisk erfaring viser at totalavhold fra alkohol kan føre til betydelig hepatisk regenerasjon og i noen tilfeller reversere selv avansert alkoholrelatert leversykdom. Selv om det finnes lite data som dokumenterer effekten av alkoholavhold på HCC-risiko, anbefales alle pasienter med avansert fibrose eller cirrhose totalavhold fra alkohol.

Reduksjon av metabolsk risiko

Ved NASH er det vist at 7-10% vektreduksjon kan reversere både steatose, inflammasjon og fibroseutvikling histologisk (22). Selv om det foreløpig finnes lite data som dokumenterer effekt på HCC-risiko, er vektreduksjon gjennom kostendring og økt fysisk aktivitet grunnpilaren i behandlingen av NASH (*artikkel NGF*).

Reduksjon av øvrig metabolsk risiko gjennom antidiabetisk, antihypertensiv og lipidsenkende behandling står sentralt i håndteringen av NASH. Epidemiologiske studier har antydnet at både metformin, statiner og acetylsalisylsyre (ASA) kan spille en rolle for å redusere HCC-risiko hos pasienter med kronisk leversykdom (23), men foreløpig er data mest overbevisende for ASA (24).

Inntak av kaffe

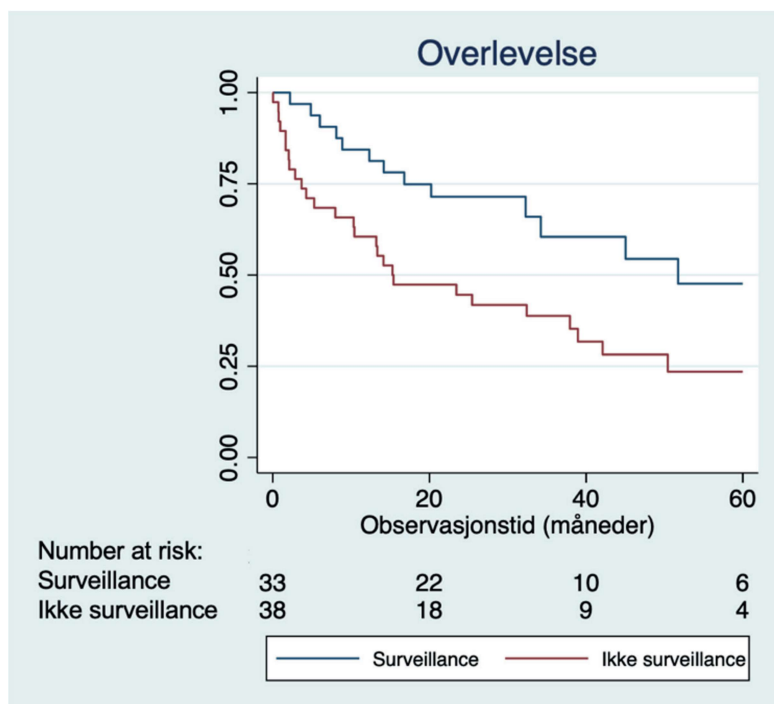
Epidemiologiske studier har vist at inntak av kaffe er assosiert med redusert risiko for HCC i et doseavhengig forhold (25). Den cytoprotektive effekten er tilskrevet de antioksidative egenskapene ved kaffe. Til tross for manglende kontrollerte studier, gir EASL en sterk anbefaling om regelmessig kaffeinntak for pasienter med kronisk leversykdom (5).

Overvåking av pasienter med økt risiko for HCC

Rasjonale for overvåking

Overvåking av HCC-utvikling er aktuelt for visse pasientgrupper fordi:

1. det er mulig å identifisere individer med økt risiko
2. det finnes en akseptabel metode for deteksjon av tidlig HCC
3. prognosen er betydelig bedre når behandling iverksettes på et tidlig sykdomsstadium



Figur 4. Kaplan-Meier estimat for overlevelse hos 71 registrerte tilfeller av hepatocellulært karsinom ved gastromedisinsk avdeling OUS-Ullevål i perioden 2015-2020, fordelt etter hvorvidt pasientene var under aktiv overvåking (surveillance) eller ikke.

Overlevelsesgevinst av et overvåkingsprogram er vist i en randomisert kontrollert studie blant pasienter fra Kina med ubehandlet HBV-infeksjon (26), men disse funnene kan ikke uten videre ekstrapoleres til dagens forhold og andre pasientpopulasjoner. Det er imidlertid usannsynlig at det vil komme flere randomiserte studier som evaluerer effekten av HCC-overvåking, og internasjonale retningslinjer anbefaler HCC-overvåking for enkelte pasientgrupper på bakgrunn av et godt teoretisk rasjonale og dokumentert effekt i en rekke observasjonelle studier.

En fersk meta-analyse av 59 studier (145 000 pasienter) konkluderer med at HCC-overvåking er assosiert med deteksjon av tidlig sykdom (OR 1.86), kurativ behandling (OR 1.83) og overlevelse (HR 0.67) hos pasienter med cirrhose, samtidig som det er assosiert med få og milde skadevirkninger (27). Dette stemmer godt overens med klinisk erfaring fra leverpoliklinikken ved OUS Ullevål, hvor en retrospektiv gjennomgang av alle HCC-tilfeller de siste årene har bekreftet bedre overlevelse hos pasienter som har vært under aktiv overvåking sammenliknet med pasienter som har fått avdekket HCC utenfor overvåkingsprogrammet (Figur 4).

Hvem skal tilbys HCC-overvåking

Det regnes formålstjenlig å tilby overvåking når årlig HCC-risiko overskrider 1,5% (28, 29), noe som i praksis vil si hos *alle pasienter med etablert levercirrhose, uavhengig av etiologi*. Overvåking er også aktuelt for følgende grupper uten at det foreligger cirrhose:

- HBV-pasienter med signifikant fibrose og tilleggskjennetegn

som øker HCC-risikoen (menn over 55 år, afrikansk etnisitet, genotype C, HCC hos førstegrads-slekting, diabetes type 2, NASH, alkoholoverforbruk) (17)

- Enkelte HCV-pasienter med brodannende fibrose og tilleggskjennetegn som øker HCC-risikoen (diabetes mellitus type 2, NAFLD eller alkoholoverforbruk)
- Pasienter med akutt intermitterende porfyri uavhengig av stadium av leversykdom
- Det er foreløpig uavklart hvilke pasienter med non-cirrhotosk NAFLD som vil ha nytte av overvåking

For pasienter med virale hepatitter skal beslutningen om overvåking basere seg på stadium av leversykdom *før* oppstart av antiviral behandling. Til tross for at risikoen på gruppenivå reduseres betraktelig etter behandling, finnes det foreløpig ikke gode nok verktøy for seleksjon av pasienter som kan avslutte overvåkingen (30). Ved virale hepatitter er så langt ingen ikke-invasive metoder validert for fibrosediagnostikk etter oppnådd virologisk respons. Etter vellykket antiviral behandling oppnås raskt normalisering av fibrosemarkører og regresjon av leverstivhet, og testene må derfor tolkes med stor forsiktighet i denne konteksten.

Beslutningen om å tilby overvåking bør alltid journalføres og skje i samråd med pasienten etter individuell vurdering. For pasienter som ikke er aktuelle for levertransplantasjon, bør man avstå fra eller avslutte overvåking dersom alder, komorbiditet eller cirrhosens alvorlighetsgrad tilsier at pasienten ikke vil kunne nyttiggjøre seg behandling av en eventuell HCC.

Metode for overvåking

Vi anbefaler ultralydundersøkelse av leveren hver 6. måned, eventuelt med samtidig måling av alfa1-fetoprotein (AFP). Verdien av AFP er omdiskutert og anbefales ikke i alle retningslinjer. Bruk av AFP alene har svært begrensede testegenskaper, noe som reflekterer både mange falske negative (enkelte HCC-fenotyper gir lite eller ingen AFP-stigning) og falske positive (ved pågående hepatisk nekroinflammasjon). AFP er imidlertid nyttig i fravær av aktiv hepatitt, som ved supprimert HBV-infeksjon eller etter behandling av HCV-infeksjon. Seriemålinger over tid gjør det også mulig å påvise relative økninger av AFP-nivået. AFP >400 ng/ml er nærmest diagnostisk for HCC, men det finnes også andre svulster som også kan føre til forhøyet AFP (intrahepatisk kolangiokarsinom, non-seminom, NET og hepatoid adenokarsinom).

Ultralydundersøkelsen bør gjennomføres enten av hepatolog med ultralydkompetanse eller dedikert radiolog. Ved inadekvat innsyn bør man vurdere CT eller MR som primærundersøkelse for overvåking. Det er ikke vist ytterligere effekt av å bruke kontrastforsterket ultralyd som primærundersøkelse. Økning av overvåkningsintervallet til 1 år er forbundet med redusert overlevelse.

Avklaring av funn

Tilkomne lesjoner < 1 cm anbefales kontrollert med ny ultralydundersøkelse etter fire måneder. Lesjoner > 1 cm anbefales evaluert med 3-fase CT eller MR. Kontrastforsterket ultralyd kan være nyttig ved uklare funn, men inngår ikke som anbefalt overvåkningsmetode. Ved begrunnet mistanke om leverkreft, skal pasienten henvises i *pakkeforløp* til vurdering i MDT-møte ved universitetssykehus med HPB-kirurgisk behandlingstilbud.

Referanser

- Global Burden of Disease Liver Cancer C, Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, et al. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncol.* 2017;3(12):1683-91.
- Jemal A, Ward EM, Johnson CJ, Cronin KA, Ma J, Ryerson B, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2014, Featuring Survival. *J Natl Cancer Inst.* 2017;109(9).
- IARC. Liver fact sheet 2020 [Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/11-Liver-fact-sheet.pdf>].
- Anstee QM, Reeves HL, Kotsiliti E, Govaere O, Heikenwalder M. From NASH to HCC: current concepts and future challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(7):411-28.
- European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69(1):182-236.
- Eskenen AN, Bjoro K, Aandahl EM, Line PD, Melum E. Low use of surveillance and early diagnosis of hepatocellular carcinoma in Norway--a population-based cohort study. *Cancer Epidemiol.* 2014;38(6):741-7.
- Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, di Bisceglie AM, Sterling RK, Curto TM, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology.* 2009;136(1):138-48.
- Trinchet JC, Bourcier V, Chaffaut C, Ait Ahmed M, Allam S, Marcellin P, et al. Complications and competing risks of death in compensated viral cirrhosis (ANRS CO12 CirVir prospective cohort). *Hepatology.* 2015;62(3):737-50.
- Haukeland JW, Smastuen MC, Palsdatter PP, Ismail M, Konopski Z, Jorgensen KK, et al. Effect of gender on mortality and causes of death in cirrhotic patients with gastroesophageal varices. A retrospective study in Norway. *PLoS one.* 2020;15(3):e0230263.
- Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma. *The New England Journal of medicine.* 2019;380(15):1450-62.
- Wang J, Chenivesse X, Henglein B, Brechot C. Hepatitis B virus integration in a cyclin A gene in a hepatocellular carcinoma. *Nature.* 1990;343(6258):555-7.
- Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15(1):11-20.
- Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):6.
- Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sorensen HT, Vilstrup H. Risk for hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic cirrhosis: a Danish nationwide cohort study. *Ann Intern Med.* 2012;156(12):841-7. W295.
- Matsushita H, Takaki A. Alcohol and hepatocellular carcinoma. *BMJ Open Gastroenterol.* 2019;6(1):e000260.
- Kew MC. Synergistic interaction between aflatoxin B1 and hepatitis B virus in hepatocarcinogenesis. *Liver Int.* 2003;23(6):405-9.
- Folkehelseinstituttet. Smittevernveilederen: Folkehelseinstituttet; 2022 [updated 08.04.2022. Available from: <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/hepatitt-b---veileder-for-helsepers/>].
- Platt L, Minozzi S, Reed J, Vickerman P, Hagan H, French C, et al. Needle and syringe programmes and opioid substitution therapy for preventing HCV transmission among people who inject drugs: findings from a Cochrane Review and meta-analysis. *Addiction.* 2018;113(3):545-63.
- Baran B. Nucleos(t)ide analogs in the prevention of hepatitis B virus related hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol.* 2015;7(13):1742-54.
- Ioannou GN, Green PK, Berry K. HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology.* 2017.
- Lockart I, Yeo MGH, Hajarizadeh B, Dore GJ, Danta M. HCC incidence after hepatitis C cure among patients with advanced fibrosis or cirrhosis: A meta-analysis. *Hepatology.* 2022.
- Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2015;149(2):367-78 e5; quiz e14-5.
- Singh S, Singh PP, Singh AG, Murad MH, Sanchez W. Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2013;144(2):323-32.
- Simon TG, Duberg AS, Aleman S, Chung RT, Chan AT, Ludvigsson JF. Association of Aspirin with Hepatocellular Carcinoma and Liver-Related Mortality. *N Engl J Med.* 2020;382(11):1018-28.
- Kennedy OJ, Roderick P, Buchanan R, Fallowfield JA, Hayes PC, Parkes J. Coffee, including caffeinated and decaffeinated coffee, and the risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and dose-response meta-analysis. *BMJ Open.* 2017;7(5):e013739.
- Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *Journal of cancer research and clinical oncology.* 2004;130(7):417-22.
- Singal AG, Zhang E, Narasimman M, Rich NE, Waljee AK, Hoshida Y, et al. HCC Surveillance Improves Early Detection, Curative Treatment Receipt, and Survival in Patients with Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of hepatology.* 2022.
- EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology.* 2018;69(1):182-236.
- Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;68(2):723-50.
- EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. *Journal of hepatology.* 2021;75(3):659-89.