

Primær levercancer; hepatocellulært carcinom (HCC)

Utarbeidet av faggruppen NGICG-HPB.

Dato: 22.06.09

Forekomst

HCC er en av de vanligste cancersykdommene i verden med ca 1 million døde pr år. I Norge er sykdommen sjelden, og i 2005 ble et registrert 130 nye tilfeller (tallet er summen av primær cancer i lever og galleblære). HCC utvikles i sammenheng med kronisk inflammasjon, ofte i sammenheng med hepatotrofe virus, aflatoxin eller alkohol. HCC er hyppigere hos menn. Overvekt og diabetes mellitus er uavhengige risikofaktorer. Et vanlig estimat er at ca 80 % av pasientene har levercirrhose ved diagnosetidspunktet. Det er også kjent at HCC kan utvikles uten påvisbar leversykdom. Dette er vanligere i Norge enn i andre deler av verden. Imidlertid er prevalensen av hepatitt, spesielt hepatitt C, økende også i Norge. Det kan forventes at insidensen av HCC vil øke også i Norge i løpet av de kommende år.

Patologi og stadieinndeling

HCC kan forekomme som solitær tumor eller som multiple tumores. Karakteristisk er også satellittsvulster. Store tumores (> 10 cm), gjennomvekst av tumorkapsel og påvisning av karinfiltrasjon er dårlige prognostiske tegn. Det finnes en fibrolammelær type av HCC som skal ha et noe mildere forløp, men denne formen er sjelden. HCC metastaserer hovedsakelig til lymfeglandler, lunger og skjelett.

Stadieinndeling (TNM Clinical Classification, 6th Edition 2002):

T1: Solitær tumor uten karinnvekst.

T2: Solitær tumor med karinnvekst eller multiple tumores < 5cm

T3: Multiple tumores > 5 cm eller invasjon av v. portae eller levervenegren

T4: Innvekst i naboorgan

Nx: Lymfeknutespredning uavklart

N0: Ingen lokal lymfeknutespredning

N1: Lokal lymfeknutespredning

Mx: Fjern metastaser uavklart

M0: Ingen fjernmetastaser

M1: Fjernmetastaser påvist

Symptomer

Symptomer hos disse pasientene er vanligvis ukarakteristiske. HCC oppdages ofte hos pasienter som følges opp på grunn av allerede kjent leversykdom. Funn gjort ved CT eller ved UL undersøkelse fører dermed til diagnosen. Stigning i α -f₂-globulin (tumormarkør) kan også gi mistanke om HCC, men kun halvparten av de som får HCC i Norge har forhøyet α -f₂-globulin (1).

Diagnostikk

Både CT, MR, og UL evt. med kontrast er viktige modaliteter. HCC er oftest hypervaskulær. Ofte er bildediagnostikken tilstrekkelig for diagnosen, men biopsi kan av og til være nødvendig. Det anbefales at det utføres to bildediagnostiske modaliteter, for eksempel CT eller MR kombinert med kontrast UL.

HCC er ofte assosiert med levercirrhose. For å planlegge leverreseksjon kan det være aktuelt å ta biopsi fra den "friske" delen av leveren for å bedømme grad av cirrhose. Dette er viktig i forhold til planlegging av operasjonen. Det henvises for øvrig til AASLD's (American Association for the Study of Liver Diseases) guideline (2). Denne inneholder også annen nyttig informasjon vedrørende diagnostikk, oppfølging og behandling av HCC.

Vi anbefaler å vurdere grad av levercirrhose ut fra Child-Pugh klassifisering:

Child-Pugh klassifisering

PARAMETER	POENG		
	1	2	3
Bilirubin $\mu\text{mol/l}$	<34	34-50	>50
INR	<1.7	1.7-2.2	>2.2
Albumin g/l	>35	28-35	< 28
Ascites	Ingen	Lettbehandlet	Refraktær
Encefalopati, grad	Ingen	1-2	3-4

Child A: 5 - 7 poeng
Child B: 7 - 9 poeng
Child C: 10 - 15 poeng

Kirurgi

Behandlingsalternativene er leverreseksjon og levertransplantasjon. Avgjørende er omfang og lokalisasjon av tumorvev, og graden av levercirrhose. Disse vurderingene må gjøres ved et kompetent leverkirurgisk senter.

Som hovedregel skal pasienter med normal leverfunksjon og begrenset tumorsykdom (1 tumor < 5 cm i dm, opptil 3 tumores der alle < 3 cm dm) vurderes for reseksjon. Pasienter med cirrhose eller redusert leverfunksjon av annen årsak skal vurderes for transplantasjon.

I utlandet anbefales at pasienter med Child-Pugh A skal leverreseseres (dette har nok delvis sammenheng med tilgangen på lever i utlandet), mens B og C skal transplanteres. Resultatene etter reseksjon hos pasienter med Child-Pugh B og C er meget dårlige på grunn av postoperativ leversvikt. I Norge er donortilgangen såpass god at transplantasjon også kan tilbys pasienter med levercirrhose Child-Pugh A. Hvis det utføres leverreseksjon ved Child-Pugh A cirrhose må det beregnes en større leverrest enn vanlig for profylakse mot alvorlig postoperativ leversvikt.

Et problem med leverreseksjon er den høye residivfrekvensen, > 50 % innen 5 år. Transplantasjon innenfor de angitte kriteriene er i enkeltserier vist å ha vesentlig lavere residivfrekvens enn reseksjon, men det er ikke gjennomført randomiserte kliniske studier og

pasientpopulasjonene i reseksjon- og transplantasjons-kohorter er forskjellige. Spesielt gjelder dette forekomst av kapsel- eller karinnvekst, samt størrelsen av tumor. Disse faktorer er hyppigere til stede i leverreseksjonsmaterialene. Dertil blir det unntaksvis utført reseksjon ved glandelmetastasing, mens dette er kontraindikasjon for levertransplantasjon. Spredning fra HCC foregår vesentlig hematogent og mikroskopisk karinfiltrasjon er et dårlig prognostisk tegn. Noen forfattere mener derfor at anatomisk (formell) leverreseksjon gir bedre langtidsoverlevelse enn non-anatomisk. Igjen foreligger det ikke randomiserte kontrollerte studier.

Alle HCC pasienter **med** levercirrhose skal således vurderes for transplantasjon. Pasienter **uten** cirrhose, men med for stor tumorutbredelse i lever til å utføre reseksjon, er også aktuelle for levertransplantasjon, forutsatt at tumorutbredelsen er innenfor transplantasjonskriteriene. Kriteriene for levertransplantasjon i Norge (Oslo-kriterier) er:

1. Solitær tumor < 10 cm
2. Maksimum 5 tumores < 4 cm
3. > 5 tumores, alle < 2 cm

Transplantasjon utføres kun hvis det ikke foreligger ekstrahepatisk spredning. Hos pasienter som får residiv etter leverreseksjon bør levertransplantasjon vurderes hvis det ikke foreligger ekstrahepatisk spredning.

Radiofrekvensablasjon (RFA) kan benyttes som alternativ til reseksjon, vanligvis når pasientens leverfunksjon bedømmes for dårlig til å tåle reseksjon eller at pasienten av andre grunner ikke kan opereres. RFA kan også benyttes som ledd i to-trinns reseksjonsprosedyrer. Viktigste begrensning er tumordiameteren. Effektiv ablasjon oppnås kun hvis tumor er mindre enn 4 cm.

Oppfølging etter leverreseksjon og transplantasjon.

Det foreligger ingen god dokumentasjon for nytte av adjuvantbehandling (ref Schwartz et al =3).

CT-thorax og abdomen hver 4. mnd. bør være del av etterkontrollen de første 2 år etter reseksjon / transplantasjon. Senere vil det være aktuelt å kontrollere pasientene to ganger årlig i ytterligere tre år. Hvis pasienten hadde forhøyet tumormarkør (• -fötoprotein) pre-operativt, er det aktuelt å bruke denne markøren i etterkontrollen.

Hos pasienter som får residiv etter leverreseksjon bør levertransplantasjon absolutt vurderes hvis det ikke foreligger ekstrahepatisk spredning.

Inoperabel HCC/ metastatisk sykdom

Mange pasienter har allerede metastatisk eller inoperabel sykdom ved diagnosetidspunktet. Pasienter uten uttalt leversvikt er aktuelle for palliativ onkologisk behandling.

Kjemoembolisering

Kjemoembolisering eller transarteriell-kjemo-embolisering (TACE) er en kombinasjon av embolisering av leverarterie og kjemoterapi gitt i en leverarterie. Prinsippet utnytter at mens levervev er 20-25% arterielt forsynt, er 85-100% av HCC-svulster arterielt vaskularisert. Kjemoembolisering ved lokalavansert HCC har vært omdiskutert, og en svakhet har vært mangel på en internasjonal standardprosedyre. Det foreligger to randomiserte studier (80 og 112 pasienter) hvor kjemoembolisering i en studie økte 3 års overlevelse fra 3 % til 26 % og en annen studie økte 2 års overlevelse fra 27 til 63 % (4,5). I en meta-analyse av randomiserte og ikke randomiserte studier konkluderes det med at TACE bedrer langtidsoverlevelsen (3 års overlevelse økte med 28 %) og redusere frekvensen av residiv (28%). Substanser som er brukt er doxorubicin, mitomycin C og cisplatin. Internasjonalt antas at ca 10 % av pasienter med HCC er aktuelle for kjemoembolisering.

Pasienter som fyller kriteriene for TACE behandling kan henvises for vurdering til Gastrokirurgisk seksjon, Kirurgisk klinikk, Rikshospitalet, Oslo. Følgende kriterier gjelder:

1. Pasienten er bedømt inoperabel
2. Det må ikke foreligge ekstrahepatisk vekst
3. Det må ikke foreligge tumortromber i portasystemet
4. Porta's hovedstamme må være åpen
5. Tumor < 10 cm, – om tumordiameter > 10 cm kan disse også vurderes
6. Multifokal tumoraffeksjon med diffus leveraffeksjon: relativ kontraindikasjon
7. Child A-B, ikke Child C

TACE som forbehandling til reseksjon/transplantasjon kan diskuteres. TACE kan evt. kombineres med RFA. Rikshospitalets protokoll for TACE er med doxorubicin og lipiodol. Sorafenib behandling kan påbegynnes før endelig TACE vurdering.

Kjemoterapi ved inoperabel HCC.

HCC har av mange vært betraktet som en kjemoresistent cancer. I Norge har det likevel vært vanlig å gi ukentlig adriamycin til pasienter med inoperabel sykdom i god allmenntilstand. I en nylig randomisert fase III studie ga adriamycin en økning i levetiden sammenliknet med et inaktivt eksperimentelt medikament (6). Sorafenib er en multikinase hemmer med effekt både på celleproliferasjon og angiogenese. En stor randomisert fase III studie har vist at sorafenib gir en økning i levetid fra 8 til 11 mnd sammenliknet med placebo (7). Sorafenib ble gitt til kun Child-Pugh A pasienter, med diare og hand-foot syndrom som de mest plagsomme bivirkninger. I en nylig randomisert fase II studie var median overlevelse 14 mnd. etter kombinasjonsbehandling med sorafenib + adriamycin, men kun median 7 mnd. etter adriamycinbehandling alene (8).

Konklusjon / Anbefaling

HCC pasienter i Child-Pugh A klasse med inoperabel eller metastatisk sykdom bør vurderes for palliativ behandling med sorafenib. Dersom dette ikke er aktuelt, kan behandling med adriamycin vurderes.

Strålebehandling ved HCC

Ekstern strålebehandling kan vurderes ved lokalisert begrenset sykdom, og kan gi tumorregress og bedret overlevelse (9), men dette krever høy stråledose. Bivirkninger er leversvikt, hypoalbuminemi og ascites. Protonbehandling ved HCC ser lovende ut (10).

Referanser

1. Mala T et al. Hepatocellular carcinoma in a low incidence region. Surgical perspectives. *Dig Surg* 2002, 19, 373-78.
2. Bruix J and Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005, 42, 1208-1236.
3. Schwartz JD, Schwartz M, Mandeli J and Sung M. Neoadjuvant and adjuvant therapy for resectable hepatocellular carcinoma: review of the randomised clinical trials. *Lancet Oncol* 2002; 3: 593-603.
4. Lo CM et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002, 35; 1164-71.
5. Llovet JM et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002, 359, 1734-39.
6. Gish RG et al. Phase III randomized controlled trial comparing the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with nolatrexed or doxorubicin. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3069-75.
7. Llovet JM et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Eng J Med* 2008; 359: 378-90.
8. Abou-Alfa GK et al. Final results from a phase II, randomized, double-blind study of sorafenib plus doxorubicin versus placebo plus doxorubicin in patients with advanced hepatocellular carcinoma. 2008 Gastrointestinal Cancers Symposium, ASCO, Abstr no: 128.
9. Seong J et al: Clinical results and prognostic factors in radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *IJRBP* 2003, 55, 329-336.
10. Chiba T et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: a retrospective review of 162 patients. *Clin Can Res* 2005, 11, 3799-805