REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

Landstingens och regionernas
nationella samverkansgrupp
inom cancervården

Levercellscancer

Nationellt vårdprogram

Juni 2015

Versionshantering

Datum	Beskrivning av förändring
2014-08-26	Arbetsversion med referenser
2015-06-16	Reviderad version 1.1 Följer ny nationell mall och inkluderar bl.a. tydligare nivåstrukturering och uppdaterade rekommendationer, t.ex. för surveillance, ablativ behandling och transplantation. Omvårdnad är dokumenterad i medicinska kapitel samt i separata kapitel.

Rekommendationer utarbetade av nationell arbetsgrupp och fastställda av Regionala cancercentrum i samverkan 2012-07-01.
Revision 2015-06-16.

Beslut om implementering tas i respektive region/landsting i enlighet med överenskomna rutiner.

Ansvarigt Regionalt cancercentrum: Regionalt cancercentrum väst.

Vårdprogrammet publiceras enbart som pdf-dokument och finns att ladda ner på www.cancercentrum.se.

Nationellt vårdprogram Levercellscancer

ISBN: 978-91-637-0321-8-2

December 2014/Juni 2015

Innehållsförteckning

SAMMANFATTNING 10
1. INLEDNING 12
1.1 Vårdprogrammets giltighetsområde 12
1.2 Förändringar jämfört med tidigare version 12
1.3 Vårdprogrammets förankring 12
1.3.1 Handlingsplan för förankring hos patienter och patientorganisationer 12
1.3.2 Patientinformation 13
1.4 Vårdprogramgruppens sammansättning 13
1.4.1 Sammankallande 13
1.4.2 Vårdprogramgruppen 13
1.4.3 Adjungerade författare 14
1.4.4 Jäv och andra bindningar 15
1.5 Evidensgradering 15
1.5.1 Styrkan i rekommendationerna graderas enligt följande 15
2. MÅL MED VÅRDPROGRAMMET 16
3. EPIDEMIOLOGI 17
3.1 Sammanfattning – epidemiologi 17
3.2 Incidens 17
3.3 Bakomliggande riskfaktorer 18
4. NATURALHISTORIA OCH ETIOLOGI 20
4.1 Sammanfattning – naturalhistoria och etiologi 20
4.2 Naturalförlopp 20
4.2.1 Prognos och överlevnad 20
4.2.2 Tumörens tillväxthastighet 20
4.3 Etiologi, patogenes 21
5. PRIMÄR PREVENTION, SCREENING/TIDIG DIAGNOSTIK 22
5.1 Primär prevention 22
5.1.1 Sammanfattning – primär prevention 22
5.1.2 Att förebygga kronisk viral hepatit 22
5.1.2.1 Screening för hepatit 22
5.1.2.2 Behandling av kronisk hepatit B 23
5.1.2.3 Behandling av kronisk hepatit C 23
5.1.3 Att förebygga kronisk icke-viral leversjukdom 23
5.1.3.1 Alkohol 23

5.1.3.2 NASH (fettleverhepatit) och diabetes mellitus typ 2 23
5.1.3.3 Genetisk hemokromatos 24
5.1.3.4 Porfyri 24
5.2 Screening/tidig diagnostik – övervakning (”surveillance”) av riskgrupper 25
5.2.1 Sammanfattning – riktlinjer för surveillance av HCC 25
5.2.2 Generella förutsättningar för surveillance 25
5.2.3 Metod för surveillance 26
5.2.3.1 Ultraljud 26
5.2.3.2 DT och MRT 26
5.2.3.3 Biokemiska test (serummarkörer) 26
5.2.4 Surveillanceintervall 27
5.2.5 Patienturval 27
5.2.6 Underliggande diagnoser 28
5.2.6.1 Kronisk hepatit B 28
5.2.6.2 Kronisk hepatit C 28
5.2.6.3 Alkoholleversjukdom 29
5.2.6.4 Primär biliär cirros (PBC) 29
5.2.6.5 Genetisk hemokromatos 29
5.2.6.6 Autoimmun hepatit (AIH) 29
5.2.6.7 Alfa-1-antitrypsinbrist 29
5.2.6.8 NASH (icke-alkoholorsakad fettleverhepatit) 30
5.2.6.9 Akut intermittent porfyri (AIP) 30
5.2.6.10 Porfyria cutanea tarda (PCT) 30
5.3 Kostnadseffektivitet av surveillance 30
6. SYMTOM, KLINISKA FYND och DIAGNOSTIK 31
6.1 Symtom 31
6.2 Radiologisk diagnostik av HCC 31
6.2.1 Sammanfattning av radiologisk diagnostik av HCC 31
6.2.2 Levercirros 32
6.2.3 Tumörstorlek 32
6.2.4 Kontrastegenskaper 33
6.2.5 Val av metod 33
6.2.6 Tekniska aspekter 33
6.2.7 Radiologiska aspekter vid HCC i icke-cirrotisk lever (undantag kronisk hepatit B) 34

6.2.8 Leverbiopsi 35
7. KATEGORISERING AV TUMÖREN 36
7.1 Sammanfattning av staging 36
7.2 Histopatologisk diagnostik och hantering av preparat 36
7.2.1 Sammanfattning av histopatologisk diagnostik av HCC 36
7.2.2 Leverbiopsi 37
7.2.3 Hantera prover hos patologen 37
7.2.4 Histopatologisk undersökning av kirurgiska leverresektat och pTNM-klassificering 37
7.2.5 Mikroskopiska mönster och differentieringsgrader av HCC ... 38
7.2.6 Vaskulär invasion 40
7.2.7 Differentialdiagnostik 40
7.2.7.1 Att skilja på levercellsadenom och högt differentierad HCC .. 40
7.2.7.2 Diagnostik av premaligna nodulära förändringar och utveckling till HCC 40
7.2.7.3 Tidig HCC (”Small well-differentiated HCC of vaguely nodular type”) 41
7.3 Primära levertumörer ska klassificeras enligt TNM 42
7.4 Staging vid HCC 43
7.4.1 Tumörutbredning 43
7.4.2 Allmäntillstånd 44
7.4.3 Tabell 11. Samsjuklighet enligt ASA 44
7.4.4 Leverfunktion 45
7.4.4.1 Child-(Turcotte-)Pugh (CTP) 45
7.4.4.2 Poängbedömning av ascites enligt CTP 45
7.4.4.3 Gradering av encefalopati enligt CTP 45
7.4.4.4 MELD-skalan (Model Endstage Liver Disease) 45
7.4.4.5 Tumörmarkörer och andra prognostiska faktorer 46
7.4.5 Stagingsystem vid HCC 46
7.5 Behandlingsutvärdering 48
7.5.1 Radiologiskt svar enligt mRECIST 48
8. MULTIDISCIPLINÄR KONFERENS 49
8.1 Individuell vårdplan 49
8.2 Ny medicinsk bedömning – ”second opinion” 49
9. PRIMÄR BEHANDLING INKL. NEO-ADJUVANT OCH ADJUVANT BEHANDLING 50
9.1 Sammanfattning 50

9.2 Kirurgisk resektion 50
9.2.1 Indikation för leverresektion 50
9.2.2 Resektionsteknik och perioperativ behandling 51
9.2.2.1 Resektionstekniker 52
9.2.2.2 Åtgärder för att minska blödning 52
9.2.3 Laparoskopisk teknik 53
9.2.4 Sjuklighet och dödlighet 54
9.2.5 Infektions- och trombosprofylax 54
9.2.6 Uppföljning 54
9.3 Lokalablation 55
9.3.1 Sammanfattning 55
9.3.2 Bakgrund 55
9.3.3 Indikation 55
9.3.4 Kontraindikation 56
9.3.5 Lokalablationsmetoder som i dag används och har vetenskapligt stöd 56
9.3.5.1 Radiofrekvensablation (RFA) 56
9.3.5.2 Mikrovågsablation (MVA) 56
9.3.5.3 Lokalablation med metoder som sällan används eller har lågt eller otillräckligt vetenskapligt stöd 56
9.3.5.4 Lokal strålbehandling (SBRT – stereotactic body radiation therapy) 57
9.3.6 Lokalablation kan utföras vid en transabdominell, laparoskopisk, öppen eller DT-ledd behandling 57
9.3.7 Kirurgi eller ablation? 57
9.3.7.1 Tumörspridning (”tumor seeding”) 57
9.3.7.2 Komplikationer 57
9.3.7.3 Vanliga biverkningar efter lokalablation 58
9.3.8 Långtidsresultat 58
9.3.8.1 Behandling av återfall med lokal ablation. 58
9.3.9 Uppföljning efter ablation 58
9.4 Levertransplantation (ltx) vid HCC 59
9.4.1 Sammanfattning och rekommendation 59
9.4.2 Ltx vid HCC och samtidig levercirros 59
9.4.2.1 Urvalskriterier för transplantation 59
9.4.3 Resektion eller transplantation vid resekabel HCC 60

9.4.4 Ltx vid HCC utan samtidig levercirros 61
9.4.5 Uppföljning och behandling vid återfall efter levertransplantation hos patienter med HCC 61
9.4.6 Ltx vid HCC med levande donator (ldtx) 61
9.4.7 Neoadjuvant behandling vid HCC inför ltx samt ”downstaging” 61
9.4.8 Evidens och rekommendationer för neoadjuvant behandling vid ltx 63
9.4.9 Adjuvant behandling och immunsuppression efter levertransplantation för HCC 63
9.4.10 Evidens och rekommendationer för adjuvant behandling vid ltx 64
9.4.11 Omvårdnadsaspekter vid levertransplantation 64
9.5 Transarteriell lokoregional behandling 65
9.5.1 Sammanfattning och rekommendationer 65
9.5.2 Kemoinfusion och kemoembolisering 66
9.5.2.1 Transarteriell kemoinfusion (TAI) 66
9.5.2.2 Transarteriell kemoembolisering (TACE) 66
9.5.2.3 Procedur vid konventionell TACE (cTACE) och TAI 66
9.5.2.4 Drug eluting bead-TACE (DEB-TACE) 66
9.5.2.5 Biverkningar 67
9.5.3 Kombination av TACE och RFA 67
9.5.4 Radioembolisering (SIRT) 68
9.5.4.1 Procedur vid SIRT 69
9.5.4.2 Biverkningar 69
9.5.4.3 TACE eller SIRT? 69
9.5.5 Downstaging och downsizing 69
9.5.6 Omvårdnad vid TACE-behandling 69
10. SYSTEMISK BEHANDLING VID AVANCERAD SJUKDOM 70
10.1 Sammanfattning och rekommendationer för konventionell cytostatikabehandling 70
10.2 Sammanfattning och rekommendation för målinriktade läkemedel (TD) 70
10.3 Konventionell cytostatikabehandling och hormonell behandling 70
10.4 Målinriktade läkemedel 70
10.4.1 Kliniska studier av sorafenib vid avancerad HCC 71
10.4.1.1 Prospektiva randomiserade kliniska studier 71

10.4.2 Omvårdnad vid behandling med Sorafenib (Nexavar®) 72
11. EGENVÅRD 74
11.1 Sammanfattning 74
11.2 Livsstil och levnadsvanor 74
11.2.1 Egenmedicinering med analgetika och naturläkemedel 74
11.2.2 Riskbruk (alkohol, narkotika och tobak) 74
11.2.3 Fysisk aktivitet 75
12. UPPFÖLJNING 76
13. BEHANDLING AV ÅTERFALL 77
14. UNDERSTÖDJANDE VÅRD 78
14.1 Kontaktsjuksköterska 78
14.2 Aktiva överlämningar 78
14.3 Nutrition 78
14.3.1 Nutritionstatus 78
14.3.2 Nutritionsbehandling 79
14.4 Smärta 79
14.4.1 Bedöma smärta 80
14.4.2 Behandla smärta 80
14.5 Fatigue 80
14.5.1 Bedöma fatigue 81
14.5.2 Behandla fatigue 81
14.6 Esofagusvaricer 81
14.7 Encefalopati 82
14.7.1 Omvårdnadsåtgärder vid encefalopati 82
14.8 Ascites 83
14.8.1 Omvårdnadsåtgärder vid behandling med kombinerad saltrestriktion och diuretikabehandling 84
14.8.2 Omvårdnadsåtgärder vid refraktär ascites 84
14.8.3 Hyponatremi 84
14.9 Klåda 85
14.9.1 Omvårdnad vid klåda 85
15. REHABILITERING 87
15.1 Cancerrehabilitering 87
16. PSYKOSOCIALT OMHÄNDERTAGANDE 88
16.1 Livskvalitet 88
16.1.1 Bedöma livskvalitet 88

17. OMVÅRDNADSASPEKTER 89
17.1 Bekräftande omvårdnad 89
17.2 Generell omvårdnad vid cancer 89
18. PALLIATIV VÅRD OCH INSATSER 90
18.1.1 Bedöma livskvalitet 90
18.1.2 Närstående 90
19. UNDERLAG FÖR NIVÅSTRUKTURERING 91
20. KVALITETSINDIKATORER OCH MÅLNIVÅER 92
20.1.1 Täckningsgrad 92
20.1.2 Tid från remiss till beslut om behandling 92
20.1.3 Överlevnad 92
20.1.4 Andel HCC, detekterad vid surveillance, som genomgår kurativt syftande behandling. 92
21. KVALITETSREGISTER 93
22. REFERENSER 94

SAMMANFATTNING

Incidensen av levercellscancer (HCC) i Sverige har varit relativt konstant omkring 5/100 000 och år. Med ökande riskfaktorer för HCC såsom virushepatit, alkohol och fettlever, kan HCC bli vanligare i Sverige. Medan femårsöverlevnaden vid HCC är god vid kurativt syftande behandling (40-75%, beroende på stadium), så är medianöverlevnaden vid avancerad HCC fortfarande kort (8 månader). Behandlingsformerna är ojämnt använda över Sverige och är kostsamma och vårdprogrammets syfte är att erbjuda patienter en likvärdig vård baserad på gemensamma indikationer.

Primär prevention är av stor vikt, genom att förebygga bland annat kronisk viral hepatit, högt kroniskt alkoholintag och fettlever. Övervakning och tidig diagnostik av HCC med hjälp av ultraljudsundersökning rekommenderas för personer med levercirros och även andra riskgrupper. Detta gör det möjligt att kurativt behandla fler patienter.

Diagnostiken av HCC baseras på non-invasiva radiologiska kriterier eller biopsi. Radiologisk diagnos kan vara möjlig vid cirros, och diagnosen baseras på det typiska kontrastuppladdningsmönstret med hypervaskularitet i artärfas och ”wash-out” i portovenös eller sen fas. En modalitet är tillräcklig vid typiskt mönster i noduli i levern större än 1 cm men i atypiska fall rekommenderas att diagnosen bekräftas med två modaliteter.

För att prognostiskt värdera patienter med HCC tas hänsyn till tumörutbredning, leverfunktion samt patientens allmäntillstånd. Tumörutbredningen beskrivs med storlek och antal samt vaskulär invasion eller extrahepatisk spridning i enlighet med TNM-systemet. Leverfunktionen beskrivs med Child-Pugh-skalan, och allmäntillståndet anges som ”performance status” enligt ECOG. ”Staging” enligt BCLC är mest validerad, men en modifierad version av behandlingsalgoritmen används i Sverige.

En patient med misstänkt eller bekräftad primär levercancer ska diskuteras på en multidisciplinär konferens vid ett levercentrum, inför att man tar ställning till diagnos och behandling. Vid tumörutbredning hos patient med cirros inom UCSF-kriterier, bör indikation för transplantation värderas vid multidisciplinär konferens på ett transplantationscentrum.

Kirurgisk resektion är förstahandsalternativet vid HCC i en icke-cirrotisk lever. Vid cirros med lindrig funktionsnedsättning kan både resektion och transplantation vara behandlingsalternativ. Extrahepatisk tumörväxt och tumörtromb i vena portas huvudstam eller i vena cava inferior är oftast kontraindikation för resektion.

Lokalablativ behandling är ett samlingsbegrepp för olika tekniker där tumören behandlas på plats i levern. Radiofrekvensablation är i dag en väldokumenterad och etablerad behandling. Det finns dock vetenskapligt stöd för att resektion erbjuder bättre långtidsöverlevnad än lokalablation. Patienter som inte bedöms tåla operation och har tumörer < 3 cm i storlek bör erbjudas lokalablation med kurativt syfte.

Levertransplantation ger goda resultat vid en begränsad tumörbörda. I Sverige används UCSF-kriterierna för att bedöma om en transplantation är lämplig. Vid samtidig cirrotisk lever behandlar transplantation också den underliggande leversjukdomen. Vid HCC utan samtidig levercirros ger levertransplantation en 5-årsöverlevnad som är jämförbar med resektion, och en bättre återfallsfri överlevnad. Detta ska då också vägas mot tillgången på organ för transplantation. Vid transplantation med en levande donator flyttas hänsyn från andra patienter på väntelistan till riskerna för donatorn gentemot nyttan för patienten.

Transarteriell lokoregional behandling innefattar embolisering, kemoinfusion (TAI), kemoembolisering (TACE) samt radioembolisering (SIRT). Vid TACE appliceras vanligen doxorubicin och behandlingen har visat en överlevnadsvinst hos patienter i gott allmäntillstånd och intermediär HCC. TACE kan utföras med doxorubicin blandat med lipoidol eller bundet till mikrosfärer. Både TACE och SIRT har använts för ”downsizing”, det vill säga för att få tumörer att krympa inför kirurgisk resektion och transplantation.

Det tillväxtfaktorhämmande läkemedlet, Sorafenib, kan användas vid avancerad HCC för patient i gott allmäntillstånd (ECOG 0–1) med god organfunktion.

Livskvalitet är en viktig fråga vid en diagnos där medianöverlevnaden är begränsad. Egenvård är av vikt för att patienten skall må så väl som möjligt. Patienter med HCC bör rutinmässigt bedömas gällande behov av rehabilitering inklusive psykosocialt stöd. En kontaktsjuksköterska bör på ett strukturerat sätt vara involverad redan vid diagnosen och genom hela vårdprocessen.

Det är viktigt att inblandade sjukvårdsenheter registrerar patienterna i det nationella registret för cancer i lever, gallblåsa och gallvägar (SweLiv) och följer utvecklingen av de kvalitetsindikatorer som anges (mer information kan nås via www.cancercentrum.se).

1. INLEDNING

1.1 Vårdprogrammets giltighetsområde

Levercellscancer är den vanligaste primära cancer som uppkommer i levern. Levern byggs upp av leverceller, hepatocyter, som orsakar hepatocellulär cancer (HCC) = levercellscancer, C220 enligt ICD10.

1.2 Förändringar jämfört med tidigare version

I jämförelse med ”Levercancer, nationellt vårdprogram 2012” har ytterligare en genomgång av litteraturen från 2012–2013 genomförts och aktuella referenser lagts till. Några slutsatser har modifierats. Det är nu *till exempel* klarlagt att kirurgisk resektion ger bättre överlevnad än ablation, även när det gäller små tumörer. Omvårdnadsgruppen har utvidgats med fler aktiva omvårdnadsrepresentanter.

1.3 Vårdprogrammets förankring

Vårdprogramgruppen bildades efter att kvalitetsregistret för cancer i lever, och gallvägar (fd NLGR, numera SweLiv) ansökt hos VINK om att få genomföra ett vårdprogramarbete. RCC i samverkan har stöttat revisionsarbetet, och har utsett regionala representanter för VP arbetet (som också ingår i kvalitetsregistrets styrgrupp).

VP har förankrats hos följande föreningar:

- Svensk Kirurgisk Förenings sektion för övre abdominell kirurgi, (SFÖAK)
- Svensk Gastroenterologisk Förening (SGF)
- Svensk Onkologisk Förening (SOF) och dess sektion för Gastroonkologi (GOF)
- Svensk förening för Patologi (SVFP)
- Svensk Förening för palliativ medicin (SFPM)
- Svenska Infektionsläkarföreningen
- Svensk förening för bild och funktionsmedicin (SFBM)
- Svensk förening för specialistsjuksköterskor i kirurgi

1.3.1 Handlingsplan för förankring hos patienter och patientorganisationer

Vårdprogrammet har skickats till identifierade patientföreningar: 1. Riksförbundet för leversjuka, Box 2918, 187 29 Täby. 2. Riksföreningen Hepatit C, http://www.hepatitc.org. 3. Sveriges Cancersjukas Riksförbund (SCR), Barksväg 14 nb, Box 7107, 170 07 Solna, Nätverket mot CANCER, Box 85, 280 20 Bjärnum. PALEMA

1.3.2 Patientinformation

Patientinformation finns på www.1177.se. Cancerfonden har information om lever- och gallvägscancer: www.cancerfonden.se/sv/cancer/Cancersjukdomar/Lever--och-gallvagscancer

1.4 Vårdprogramgruppens sammansättning

1.4.1 Sammankallande

Ordförande: Magnus Rizell, Transplantationscentrum SU/S, Göteborg.

Redaktör: Joar Svanvik, prof. em., Linköpings universitet

Stödjande Regionalt cancercentrum (RCC):
Malin Samuelsson, utvecklingsledare vård, RCC Väst
Susanne Amsler Nordin, administrativ koordinator, RCC väst
Katrín Ásta Gunnarsdóttir, statistiker, RCC väst

1.4.2 Vårdprogramgruppen

Namn	**Klin./ akademisk titel**	**Specialitet**	**Tjänsteort/ sjukhus**
Nils Albiin	Öl/Doc.	Radiologi	KS/Sthlm
Soo Aleman	Spec.läk/Doc	Hepatologi/infektion	KS/Sthlm
Christer Andersson	Öl/Prof. Em.	Allmänmedicin	Umeå
Mats Andersson	Öl/MD	Radiologi	SU/S, Göteborg
Elisabet Axelsson	Öl/	Radiologi	KS/Sthlm
Bjarne Ardnor	Öl/Leg.läk	Leverkirurgi	Umeå
Stefan Bergström	Öl/Doc.	Onkologi/pall. med.	Gävle
Mikael Björnstedt	VC/Prof	Patologi	KS/Sthlm
Christian Cahlin	Öl/MD	Transplantation	SU/S, Göteborg
Olof Danielsson	ÖL	Patologi	KS/Sthlm
Ann-Sofi Duberg	Öl/Doc	Infektion	USÖ, Örebro
Charlotte Ebeling Barbier	Öl.	Radiologi	UAS, Uppsala
Gunnar Eckerdal	Öl	Pall. medicin	Kungsbacka
Eva Fernebro	Öl	Onkologi	Växjö
Hans Glaumann	Prof.em.	Patologi	KS/Sthlm

Gordana Grujcic	Spec.ssk	Medicin	KS/Sthlm
L-O Hafström	Prof.em.	Kirurgi	SU/S, Göteborg
Rolf Hultcrantz	Prof.	Hepatologi	KS/Sthlm
Bengt Isaksson	Öl	Leverkirurgi	KS/Sthlm
Anders Jansson	Öl	Leverkirurgi	KS/Sthlm
Sirje Jansson	Spec.ssk	Medicin	KS/Sthlm
Inger Keussen	Öl	Radiologi	Lund
Gert Lindell	Öl	Leverkirurgi	SUS, Lund
Per Lindnér	Öl	Transplantation	SU/S, Göteborg
Peter Naredi	Prof.	Kirurgi	NUS, Umeå
Anders Nilsson	Spec.läk.	Radiologi	UAS, Uppsala
Agneta Norén	Öl	Leverkirurgi	UAS, Uppsala
Peter Nygren	Prof.	Onkologi	UAS, Uppsala
Antti Oksanen	Öl	Hepatologi	Gastrocentrum KS
Marie-Louise Pendse	Ssk	Kirurgi	SUS, Lund
Magnus Rizell	Öl/MD	Leverkirurgi	SU/S, Göteborg
Maria Sandgren	Spec. ssk	Kirurgi	US, Linköping
Per Sandström	Öl	Leverkirurgi	US, Linköping
Malin Sternby Eilard	Spec.läk.	Transplantation	SU/S, Göteborg
Per Stål	Öl/Doc	Hepatologi	KS/Sthlm
Joar Svanvik	Prof. Em.	Kirurgi	US, Linköping
Lena Söderberg	Ssk	Onkologi	SU/S Göteborg
Gunnar Söderdahl	Öl	Transplantation	KS/Sthlm
Christina Tinggaard Zurka	Spec.ssk	Kirurgi	SU/S Göteborg
Sven Wallerstedt	Prof.	Hepatologi	SU, Göteborg
Staffan Wahlin	Öl/MD	Hepatologi	KS/Sthlm
Jörgen Wenner	Öl	Leverkirurgi	SUS, Lund
Hans Verbaan	Öl/Doc	Hepatologi	SUS, Malmö

1.4.3 Adjungerade författare

Assisterande bibliotekarier: Therese Svanberg och Ulla Wikberg, Klin. Centralbiblioteket, SU Sahlgrenska. Hälsoekonomisk expert: Ingvar Karlberg, Avd. för Samhällsmedicin och Folkhälsa, Sahlgrenska Akademin, Göteborgs universitet.

1.4.4 Jäv och andra bindningar

Medlemmar i den nationella vårdprogramgruppen har inga pågående uppdrag som skulle kunna innebära jäv. Kopior av hela gruppens jävsdeklarationer, inklusive föreläsaruppdrag, är samlade på en plattform och kan erhållas från Regionalt cancercentrum Väst.

1.5 Evidensgradering

I detta dokument används den modifierade version av GRADE-systemet som tagits fram av Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU). GRADE har genomförts för värdering av surveillance, kemoembolisering och medicinsk antitumoral behandling. Rekommendationer avges i övrigt av vårdprogramgruppen.

1.5.1 Styrkan i rekommendationerna graderas enligt följande

- Starkt vetenskapligt underlag (++++)
  Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- Måttligt starkt vetenskapligt underlag (+++)
  Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- Begränsat vetenskapligt underlag (++)
  Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- Otillräckligt vetenskapligt underlag (+)
  När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet är motsägande anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

2. MÅL MED VÅRDPROGRAMMET

- Att öka andelen som behandlas med kurativt syftande behandling, genom förbättrad surveillance av riskgrupper och tidig behandling för förlängd överlevnad.

- Att ge förutsättningar för likartade indikationer för olika behandlingsformer, för en mer likvärdig evidensbaserad vård för ökad överlevnad och bästa hälsorelaterade livskvalitet.

- Att ge anvisningar för diagnostik, behandling och nivåstrukturering, vilket kräver tydliga remissvägar inom regionerna och till transplantationsenheterna. Det nationella vårdprogrammet måste brytas ner till regionala och lokala vårdprogram.

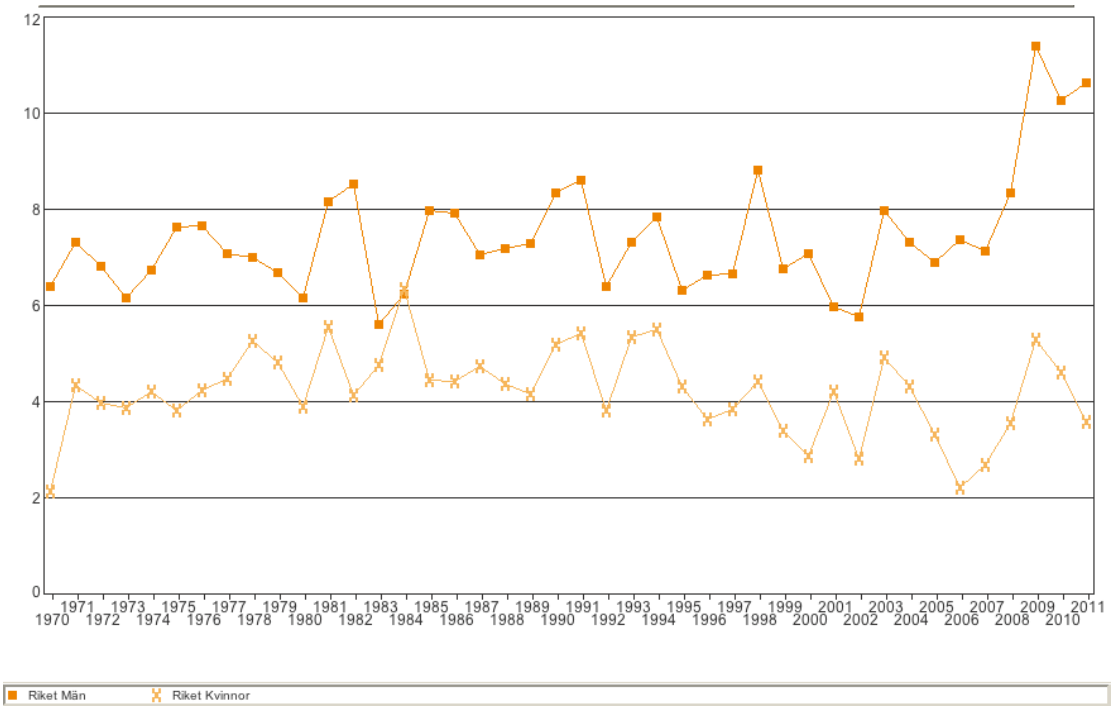
3. EPIDEMIOLOGI

3.1 Sammanfattning – epidemiologi

- Den huvudsakliga riskfaktorn för HCC är levercirros. Etiologiska riskfaktorer är främst virus (hepatit B och C), toxisk leverskada (alkohol och aflatoxin) och metabola sjukdomar (diabetes, fettleverhepatit, hemokromatos, porfyri).
- HCC-incidensen i Sverige har länge visat en sjunkande tendens enligt uppgifter från cancerregistret (med cirka 400–500 nya fall av HCC årligen). Sedan 2009 rapporteras dock en ökande incidens, framför allt bland män i åldern 50–65 år.
- Tidigare har cirka 50 fall per år varit relaterade till hepatit C, vilket nu ökat till cirka 100.
- Andelen patienter med cirros till följd av kronisk hepatit C eller fettleverhepatit associerad till metabolt syndrom förväntas öka de närmaste åren.
- Akut intermittent porfyri leder till en förhöjd risk att utveckla HCC utan övrig underliggande leversjukdom.

3.2 Incidens

Primär levercancer utgörs till största delen av hepatocellulär cancer (HCC), med cholangiocarcinom som den näst vanligaste (separat vårdprogram). Det är främst i länder med hög förekomst av kronisk hepatit B och C som HCC är vanlig, men antalet som insjuknar varje år (incidensen) ökar i många länder som Spanien, Italien och Japan (1). I Sverige är incidensen cirka 5/100 000 (cancerregistret). Den ålderstandardiserade incidensen har haft en tendens att minska de senaste tjugofem åren men sedan 2009 minskar den inte längre (Socstyr). Sedan 2009 ses en tydlig ökning i gruppen 45–65-åriga män (figur 1).



Figur 1. Levercancerincidens i Sverige, åldersgrupp 45–64 år

3.3 Bakomliggande riskfaktorer

I Sverige har incidensen av levercirros det senaste decenniet varit cirka 20/100 000 per år. De huvudsakliga riskfaktorerna för HCC är virala (hepatit B och C), toxiska (alkohol och aflatoxin) och metabola (diabetes, fettleverhepatit, hemokromatos, porfyri). I länder med hög förekomst av hepatit B-virus (HBV) och hepatit C-virus (HCV) har 80–90 % av HCC-patienterna en underliggande cirros. I Sverige diagnostiseras HCC hos patienter utan levercirros i cirka 20 % av fallen (2, 3).

Kronisk HBV- och HCV-infektion anses ligga bakom > 80 % av HCC i världen (4). I Asien och Afrika som är högendemiska för HBV är kronisk hepatit B den vanligaste orsaken (5). I länder där HCV-infektion varit endemisk sedan länge (som Japan och Egypten) dominerar HCV-associerad HCC. Flera studier talar för att HCV-epidemin i västvärlden är orsak till den ökande HCC-incidensen och att det kommer att öka ytterligare de närmaste 10 åren (6-9), så även i Sverige (10, 11).

Sverige är lågendemiskt för virala hepatiter, och HBV-associerad HCC utgör endast cirka 3 % av de 400–500 HCC som årligen anmälts till cancerregistret (10). HCV-relaterad HCC har under större delen av 2000-talet utgjort cirka 10 % (ungefär 50 fall/år) av all HCC men cirka 30 % av all HCC hos personer under 60 år (10). Sedan 2009 rapporteras dock en ökning till närmare 100 HCC per år bland HCV-infekterade (11). I Sverige lever cirka 15 000 personer med diagnostiserad kronisk HBV-infektion. Av dessa kommer 80 % från högendemiska länder, där de flesta sannolikt smittades neonatalt eller i tidig barndom (12, 13).

I Sverige har icke-viral leversjukdom hittills varit den vanligaste orsaken till levercirros. Alkoholleversjukdom leder till fettlever som kan utvecklas till fettleverhepatit och cirros. Fettlever kan också orsakas av typ 2-diabetes och

metabolt syndrom. Förekomsten av fettlever i en västerländsk population är 10–20 % (14).

Andra sjukdomar som leder till levercirros och hög risk att utveckla HCC är hemokromatos som ses hos 0,3–0,5 % av befolkningen i Sverige, men levercirros utvecklas endast hos 1–7 % (15). Autoimmun hepatit eller primär biliär cirros är ovanliga sjukdomar med en incidens på 2/100 000 invånare (16), men även här finns risk att utveckla cirros. Även om HCC-risken är lägre vid dessa tillstånd än vid viral hepatit med cirros, så är det en klart förhöjd risk jämfört med befolkningen i övrigt (17).

Ytterligare en patientgrupp med ökad incidens av HCC i Sverige är de med hepatisk porfyri. Den hepatiska akuta porfyrisjukdom som är vanligast i Sverige är akut intermittent porfyri (AIP) med cirka 1 000 kända anlagsbärare. Ökad risk för HCC ses främst vid AIP. Den årliga incidensen i Sverige är cirka 0,8 %, med kvinnlig dominans (60 %) (18, 19). I Skandinavien debuterar HCC sällan före 50 års ålder och > 90 % av patienterna har kroniskt ökad urinutsöndring av metaboliterna ALA och PBG. Cirros är ovanligt (25 %). Även anlagsbärare som aldrig haft porfyriattacker har en ökad risk att utveckla HCC. Den vanligaste formen av cutana porfyrier med cirka 1 500 fall i Sverige, är porfyria cutanea tarda (PCT). Risken att utveckla HCC efter adekvat behandling av PCT är låg, med en årlig incidens på 0,25 % (20).

4. NATURALHISTORIA OCH ETIOLOGI

4.1 Sammanfattning – naturalhistoria och etiologi

- HCC uppstår i en cirrotisk lever i cirka 80 % av fallen.
- Medianöverlevnaden vid obehandlad, avancerad HCC är 8 månader.
- Fem-årsöverlevnaden efter kurativ behandling i tidigt stadium är 40–75 %.
- Hög ålder, dåligt allmäntillstånd, nedsatt leverfunktion Child-Pugh B–C och högt AFP är prognostiskt ogynnsamma faktorer.
- Volymdubbleringstiden för HCC varierar kraftigt. I västerländska studier är den i genomsnitt 4–6 månader.
- HCC metastaserar främst till lymfkörtlar, lungor, skelett och binjurar.
- Kronisk inflammation och cirrosutveckling är viktiga orsaker till HCC.
- Kronisk regeneration vid aktiv cirros bidrar till mutationer i gener för tillväxtreglering.
- Ökad oxidativ stress är en gemensam karcinogen faktor vid många leversjukdomar med ökad risk för HCC, t.ex. hemokromatos, fettleverhepatit, akut intermittent porfyri, kronisk virushepatit, alkoholleversjukdom).
- Hepatit B-virus DNA kan integreras i värdcellens DNA och har karcinogena egenskaper.

4.2 Naturalförlopp

4.2.1 Prognos och överlevnad

Prognosen för patienter med HCC är avhängig om kurativ behandling kan ges, vilket i sin tur beror på tumörbörda, leverfunktion (Child-Pugh) och allmäntillstånd (ECOG). Medianöverlevnaden för obehandlade i avancerat stadium anges till 8 månader (2, 21, 22). Fem-årsöverlevnaden efter kurativ behandling i tidigt stadium (levertransplantation, resektion eller lokalablativ behandling) är 40–75 %. Palliativ behandling (TACE eller sorafenib) ger en medianöverlevnad på 10–20 månader. Alfafetoprotein (AFP) är en negativ prognostisk markör vid värden över 200 ng/L. Metastaser förekommer framför allt i lymfkörtlar, lungor och skelett (42, 18 och 17 %) (23).

4.2.2 Tumörens tillväxthastighet

Tumörens tillväxthastighet är av betydelse för att bestämma tidsintervallet för surveillance. Ju snabbare tillväxt, desto kortare tid bör passera mellan screeningtillfällena för att små, potentiellt kurativa tumörer ska kunna upptäckas. HCC-tumörers tillväxthastighet har undersökts i ett tiotal studier. Tumörvolymens dubbleringstid varierade från 1–20 månader och var i europeiska och

nordamerikanska studier i genomsnitt 4–6 månader. Recidivtumörer efter behandling har en snabbare tillväxt än de novo-tumörer (24-28).

4.3 Etiologi, patogenes

De flesta HCC (cirka 80–90 % i Sydeuropa, 80 % i Sverige) uppstår i en cirrotisk lever (1, 3). Bland cirrotiker har de med HBV- eller HCV-infektion högst cancerrisk. Vid HCV minskar cancerrisken om hepatiten läker ut (29). HCC kan även uppkomma i en lever som inte är cirrosomvandlad, speciellt hos äldre patienter, vid kronisk hepatit B, eller om det finns någon underliggande metabol defekt som ökar risken, exempelvis porfyri.

Levercirros leder till en låggradig celldöd i levern som resulterar i en kronisk celldelning av leverceller. I en cirrotisk lever utvecklas regenerativa noduli, och i vissa av dessa uppstår DNA-förändringar och dysplasi som kan vidareutvecklas till HCC. Processen tar i allmänhet 20–30 år.

Risken för HCC är särskilt hög vid HBV- och HCV-infektion (30). Hepatit B-virus är ett DNA-virus som kan inkorporeras i värdcellens DNA och bidrar till cancerutvecklingen genom ökad DNA-instabilitet, men även via kronisk inflammation (4, 30). Hepatit B-relaterad HCC uppträder framför allt vid cirros men i 10–20 % hos patienter utan leverfibros eller cirros. Vid kronisk HBV-infektion är risken för levercancer större vid högre ålder (över 40 år), manligt kön, hereditet för HCC, asiatisk eller afrikansk härkomst, höga HBV-DNA-nivåer, aktiv inflammation, höga ALAT-nivåer, HBeAg-positivitet, HBV-genotyp C (som är vanlig i Asien), co-infektion med HCV eller HDV, samt vid exponering för aflatoxin (31-33).

Hepatit C-virus är ett RNA-virus som inte integreras i värdcellens DNA men leder till kronisk inflammation, fettinlagring och oxidativ stress (30, 34). En svensk studie fann en cirka 40 gånger förhöjd risk för HCC efter mer än 25 år med HCV-infektion, och en uppskattad genomsnittstid från smitta till HCC var 29 år (10).

Mekanismen bakom karcinogenesen vid AIP är ännu oklar men en porfyrispecifik faktor är sannolik. En möjlig hypotes är en ackumulering av ALA i levern som bildar fria radikaler. Samtidig hembrist kan leda till minskad antioxidativ kapacitet (35).

Ökad oxidativ stress anses också ligga bakom den ökade cancerrisken vid alkoholleversjukdom, hemokromatos och fettleverhepatit, där ökad bildning av fria radikaler kan skada cellulära membraner och orsaka punktmutationer i DNA.

5. PRIMÄR PREVENTION, SCREENING/TIDIG DIAGNOSTIK

5.1 Primär prevention

5.1.1 Sammanfattning – primär prevention

- Screening för HBV och HCV hos riskgrupper bör göras på mödravårdscentraler, behandlingshem och vårdcentraler. HBV-vaccination bör erbjudas till riskgrupper.
- HBV-profylax ska ges till nyfödda vars mödrar är HBV-bärare.
- Behandling av kronisk hepatit B bör erbjudas patienter med hög risk för fibrosutveckling eller HCC.
- Behandling av kronisk hepatit C bör ges framför allt till patienter med fibrosutveckling.
- Prevention vid övriga leversjukdomar bygger på att förhindra cirrosutveckling och minska incidensen av HCC genom tidig diagnos och behandling.
- Åtgärder bör vidtas för att förhindra utveckling från latent till manifest akut intermittent porfyri.
- Prevention av HCC vid porfyria cutanea tarda och hemokromatos sker genom åtgärder mot bakomliggande riskfaktorer och tidig behandling.

5.1.2 Att förebygga kronisk viral hepatit

Hepatit B-relaterad HCC förebyggs effektivast med vaccination. Hepatit B-vaccination (i kombination med hepatit B-immunglobulin om modern är HBeAg-positiv) till nyfödda vars mödrar bär på HBV ger 95 % skyddseffekt och kan i hög grad förhindra kronisk hepatit B hos barnet (36, 37). I högendemiska länder har barnvaccinationsprogram minskat förekomsten av kronisk HBV-infektion, och långtidsuppföljningar rapporterar lägre HCC-incidens bland vaccinerade barn och ungdomar (36-40). I Sverige rekommenderas vaccination till nyfödda vars mödrar bär på HBV (41). Om modern har mycket höga virusnivåer (HBV-DNA > 10^{7-8} IU/ml) föreslås dessutom antiviral behandling under tredje trimestern samt immunglobulin till barnet vid förlossningen (42).

Blodgivarscreening har i det närmaste eliminerat risken för transfusionsöverförd HBV/HCV-smitta i Sverige. Trots detta förekommer även i Sverige små nosokomiala utbrott (43-45).

5.1.2.1 Screening för hepatit

Globalt är en betydande andel av personerna med kronisk HBV- eller HCV-infektion fortfarande oidentifierade (46). Med förbättrade behandlingsmöjligheter blir det alltmer angeläget med screening och i USA rekommenderas nu screening av

alla födda 1945–65 (47). I Sverige rekommenderades att de som hade fått blodtransfusion före 1992 skulle HCV-testas, vilket resulterade i cirka 350 fler HCV-diagnoser år 2008 (SMI 2010).

5.1.2.2 Behandling av kronisk hepatit B

Långvarig antiviral behandling kan minska risken för allvarlig leverskada vid kronisk hepatit B. Behandlingstiden är flerårig, kanske livslång. Behandling rekommenderas till de patienter som löper störst risk att utveckla levercirros eller HCC (48-51). Höggradig virusreplikation och långdragen inflammation med förhöjt ALAT är prognostiskt ogynnsamma faktorer. Även lång infektionsduration/hög ålder, manligt kön, HBV genotyp C, hög alkoholkonsumtion, hereditet och etnicitet är associerat till allvarlig leverskada och HCC. Behandlingsrekommendation från Läkemedelsverket

5.1.2.3 Behandling av kronisk hepatit C

Behandling med en kombination av pegylerat interferon och ribavirin under 24–48 veckor har tidigare varit den enda tillgängliga behandlingen för kronisk hepatit C. Denna behandling hade många biverkningar men kunde leda till bestående utläkning hos cirka 80 % av patienterna med HCV genotyp 2 eller 3 men var sämre vid HCV genotyp 1. Patienter med redan utvecklad cirros är mer svårbehandlade (52). Nya antivirala medel har nyligen registrerats och kommer att både förenkla och förbättra behandlingen de närmaste åren (53). Framgångsrik behandling av kronisk hepatit C kan förhindra utveckling av levercirros samt minska risken för HCC hos patienter med utvecklad cirros (29, 54-59). Behandlingsrekommendation från Läkemedelsverket

5.1.3 Att förebygga kronisk icke-viral leversjukdom

5.1.3.1 Alkohol

I en italiensk studie var risken för HCC signifikant ökad hos personer som intog minst 60 g etanol/dag (60). I västvärlden är ett högt alkoholintag den vanligaste enskilda faktorn vid HCC (61). Alkohol (62) ökar också risken för HCC vid kronisk HCV-cirros och NASH-cirros. Avhållsamhet rekommenderas vid leversjukdom på grund av alkohol eller kronisk viral hepatit.

5.1.3.2 NASH (fettleverhepatit) och diabetes mellitus typ 2

Oxidativ stress och inflammation har betydelse för risken för HCC och förekommer vid det metabola syndromet, som är kopplat till NASH och diabetes mellitus typ 2 (63). Behandling av NASH (viktminskning och ökad fysisk aktivitet), kan teoretiskt förebygga cirrosutveckling och HCC men studier saknas (64, 65).

5.1.3.3 Genetisk hemokromatos

Risk för HCC vid hemokromatos finns hos personer med homozygoti och levercirros (15). Det är därför viktigt att tidigt upptäcka denna sjukdom och behandla järnöverskottet med blodtappning för att minska risken att utveckla levercirros (66).

5.1.3.4 Porfyri

Akuta porfyrier: Det saknas studier om prevention av HCC vid akuta porfyrier. Risken för HCC är störst vid manifest porfyri, det vill säga hos de som haft porfyriattacker. Att förhindra konvertering från latent till manifest AIP kan vara av betydelse. Plötsligt stigande U-ALA och U-PBG hos patienter med akut porfyri har hos några patienter varit observandum för HCC-utveckling liksom oväntade nya porfyriattacker hos äldre (19).

Porfyria cutanea tarda (PCT): I äldre studier rapporteras en ökad risk för att utveckla HCC vid obehandlad PCT (67, 68). Behandling av bakomliggande faktorer samt behandling av PCT minskar risken för HCC-utveckling till cirka 0,25 % i årlig incidens.

5.2 Screening/tidig diagnostik – övervakning (”surveillance”) av riskgrupper

5.2.1 Sammanfattning – riktlinjer för surveillance av HCC

- Surveillance rekommenderas för patienter med levercirros Child-Pugh A-B oavsett genes*.
- Surveillance rekommenderas inte till patienter med levercirros Child-Pugh C, såvida de inte är aktuella för levertransplantation*.
- Surveillance rekommenderas inte för patienter med HCV och avancerad fibros (F3), såvida de inte har tecken till portal hypertension och sannolik cirros.
- Surveillance rekommenderas för patienter med kronisk hepatit B utan cirros om en nära släkting haft HCC, för asiatiska män äldre än 40 år samt asiatiska kvinnor äldre än 50 år. Risken för HCC vid kronisk hepatit B ökar vid aktiv leverinflammation och höga virusnivåer och kan då övervägas även för andra patienter. Surveillance kan övervägas för afrikaner vid lägre ålder, speciellt när det finns andra riskfaktorer.*
- Patienter med akut hepatisk porfyri rekommenderas surveillance var 6–12 månad från 50 års ålder.*
- Den patient som genomgår surveillance ska ha tillräckligt bra allmäntillstånd och god compliance för att en upptäckt av HCC ska kunna leda till en kurativt syftande behandling (resektion, levertransplantation eller lokal ablation).
- Den rekommenderade metoden för surveillance är ultraljud utan kontrast*.
- DT, som medför en påtaglig stråldos, kan inte rekommenderas generellt som metod för HCC-surveillance. MRT med hög kostnad och relativt låg tillgänglighet är olämpligt för surveillance. DT eller MRT kan dock övervägas när ultraljud inte går att genomföra.
- Alfafetoprotein rekommenderas inte i nuläget som metod för surveillance.
- Tidsintervallet mellan surveillanceundersökningarna bör vara 6 månader.*
- Ett surveillanceprogram bör utformas på så sätt att det går att utvärdera vetenskapligt.

  * Evidensgradering enligt GRADE: Begränsat vetenskapligt underlag (++) Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

5.2.2 Generella förutsättningar för surveillance

HCC-surveillance (övervakning av utvecklingen av HCC) innebär upprepad screening av en utvald riskgrupp för att upptäcka och behandla HCC i ett tidigt skede där kurativt syftande behandling är möjlig.

Tabell 1. Definitioner av termer från Bruix and Sherman (69)

- **Screening** – att applicera ett diagnostiskt test på patienter med en ökad risk att utveckla HCC.
- **Surveillance** (övervakning) – upprepade screeningtest med bestämt tidsintervall (som är beroende av tillväxthastigheten hos tumörtypen).
- **Diagnostisk uppföljning** – de undersökningar som krävs för att bekräfta eller utesluta diagnosen HCC hos patienter med ett positivt screeningtest. Inkluderar också eventuell intensifierad övervakning på grund av HCC-misstanke.
- **Lead-time bias** – den skenbara förlängda överlevnaden som orsakas av att en sjukdom diagnostiseras tidigare (i ett asymtomatiskt skede).
- **Length bias** – den skenbara förlängda överlevnaden som orsakas av att surveillance främst upptäcker långsamväxande tumörer. Snabbväxande tumörer kan hinna växa sig för stora mellan screeningtillfällena för att kunna behandlas.

5.2.3 Metod för surveillance

5.2.3.1 Ultraljud

Den enda radiologiska metod med dokumenterad nytta vid surveillance är ultraljud. I en metaanalys av mer än 8 000 artiklar fann man 13 artiklar där man har värderat sensitiviteten för ultraljud vid screening hos cirrospatienter (70). ("Poolad sensitivitet" för att upptäcka HCC innan den manifesterats kliniskt blev 94 %, men bara 63 % vid tidig HCC. Att tidigt upptäcka HCC i en cirrotisk lever är svårt och därför starkt undersökarberoende (71). Det finns inga rekommendationer om att rutinmässigt använda kontrastförstärkt ultraljud som screeningmetod. Däremot behövs kontrastundersökning för att karaktärisera misstänkta förändringar.

5.2.3.2 DT och MRT

Datortomografi (DT) har en högre sensitivitet och specificitet än ultraljud och beräknas till cirka 80–85 % för tumörer > 2 cm (72-75). Magnetisk resonanstomografi (MRT) med gadoliniumkontrast har en minst lika bra sensitivitet och specificitet som DT, framför allt för lesioner under 1,5 cm (76-79). Trots detta saknas studier som visar att DT och MRT är att föredra som screeningmetoder. Både DT och MRT leder till högre kostnad och risk för kontrastmedelsreaktioner. DT ökar också risken för ogynnsam strålbelastning. Dessa metoder rekommenderas ändå när ultraljud inte är lämpligt på grund av exempelvis habitus.

5.2.3.3 Biokemiska test (serummarkörer)

Alfafetoprotein (AFP) i serum ensamt har för dålig sensitivitet och specificitet för att kunna användas som surveillancetest i klinisk rutin för tidig upptäckt av HCC. (80) Använt i kombination med ultraljud kan sensitiviteten förbättras, vilket dock leder till en sämre specificitet. (81). Andra data indikerar att AFP har bättre sensitivitet när det används på vissa subgrupper av cirrotiker (82). Det finns i dag inte något annat surveillancetest i serum med tillräcklig sensitivitet och specificitet

för att kunna användas i klinisk praxis (83, 84). När det gäller HCC-övervakning av patienter med akut intermittent porfyri så finns data från två svenska studier. I dessa var AFP normalt i samtliga fall av tidig upptäckt av HCC och endast förhöjt i övriga fall vid AIP med tumörstorlek > 10 cm (18, 19).

5.2.4 Surveillanceintervall

Intervallet styrs av tumörernas tillväxthastighet (dubbleringstid av tumörvolym) (24, 26, 27) och intervall på såväl 3–12 månader har föreslagits. I den enda prospektiva randomiserade studien på HCC användes ett intervall på 6 månader (85). I retrospektiva studier från Italien sågs ingen skillnad mellan intervall på 6 och 12 månader (86-88). I en prospektiv, icke-randomiserad studie på hepatit B-patienter såg man en förbättrad överlevnad vid surveillance var 6:e månad jämfört med en gång per år (77). I en studie från Taiwan jämfördes surveillance var 4:e månad mot en gång per år, där det tätare intervallet ledde till upptäckt av signifikant fler små tumörer som kunde erbjudas potentiellt kurativ behandling (89). Överlevnaden efter 4 år skilde sig dock inte mellan grupperna. Surveillance var 3:e jämfört med var 6:e månad ökade inte överlevnaden i en prospektiv studie (90). I en metaanalys visades att surveillance var 6:e månad gav tidigare upptäckt av små HCC jämfört med en gång per år (70). Dessa data har sammantaget lett till rekommendationen om surveillance var 6:e månad i riktlinjerna från såväl EASL (91) och AASLD (69).

Vid akut intermittent porfyri har man gjort surveillance på patienter över 55 års ålder en gång per år (18, 19), varför olika surveillanceintervall inte kan jämföras vid denna diagnos.

5.2.5 Patienturval

En förutsättning för övervakning är att upptäckt av HCC ska leda till en kurativt syftande behandling (resektion, lokal ablation, levertransplantation). Hänsyn måste tas till leverfunktion, allmäntillstånd, komplicerande sjukdomar och compliance. Övervakningen ska avslutas om kurativt syftande behandling inte längre kan erbjudas på grund av ändrade förhållanden. Patienter som ingår i surveillance bör därför bedömas regelbundet av läkare.

1. Leverfunktionen kan karaktäriseras genom Child-Pugh-klassifikationen (CP). Hos patienter i CP-klass C kan övervakning inte rekommenderas eftersom kurativt syftande behandling inte kan erbjudas. Undantaget är Child-Pugh C-patienter som är aktuella för levertransplantation, där en nyupptäckt HCC kan påverka indikationen för transplantation. Patienter i CP-klass B kan rekommenderas övervakning i utvalda fall (69, 91).

2. Allmäntillståndet måste vara acceptabelt för att kurativt syftande behandling ska kunna komma i fråga. Patientens allmäntillstånd enligt ECOG:s modell bör motsvara stadium 0–2, alltså att patienten kan klara sig själv och är uppe minst hälften av den vakna tiden. (http://ecog.dfci.harvard.edu/general/perf_stat.html)

3. Samsjuklighet kan omöjliggöra kurativt syftande behandling och bör därför kontinuerligt uppmärksammas.

4. En fullgod compliance är en förutsättning för en meningsfull kurativt syftande behandling och bör kontinuerligt värderas.

5.2.6 Underliggande diagnoser

Enligt AASLD:s och EASL:s riktlinjer (69, 91) är det rimligt och troligen kostnadseffektivt att övervaka patienter med cirros (oavsett etiologi) om HCC-incidensen är minst 1,5 %, men kroniska hepatit B-bärare redan när incidensen överstiger 0,2 % per år. Följande underliggande diagnoser medför en ökad risk för att utveckla HCC.

5.2.6.1 Kronisk hepatit B

Hos kroniskt HBV-infekterade patienter av europeisk härkomst ses HCC nästan uteslutande vid cirros. En summering av studier från Europa har visat en årlig HCC-incidens på 0,02 % vid inaktivt HBV-bärarskap, 0,1 % vid kronisk hepatit B utan cirros, men 2,2 % vid HBV-relaterad kompenserad cirros (92). Regelbunden övervakning rekommenderas för alla HBV-infekterade med cirros. Kroniska HBV-bärare i Asien som ofta smittats perinatalt har en förhöjd risk för HCC även utan cirros. Detta gäller framför allt män då risken för HCC generellt sett är högre hos män. Den årliga incidensen av HCC stiger med åldern för att överskrida 0,2 % i 40-årsåldern (93).

Även i Afrika sprids HBV-smitta perinatalt eller i tidig barndom. Detta tillsammans med miljöfaktorer bidrar till att HCC-incidensen är mycket hög. HBV-infekterade afrikaner har i tidigare studier rapporterats insjukna i HCC i yngre åldrar (94). Huruvida detta gäller även personer av afrikansk härkomst födda utanför Afrika är oklart. De flesta afrikaner med kronisk hepatit B i Sverige är födda i Afrika och har varit infekterade sedan barndomen och det är därför rimligt att anta att de har en förhöjd risk. I de senaste amerikanska riktlinjerna rekommenderas surveillance för alla afrikaner med kronisk hepatit B (69). Europeiska riktlinjer rekommenderar surveillance för asiater eller afrikaner med aktiv hepatit B oavsett ålder (95).

För dem utan cirros rekommenderas surveillance för asiatiska män över 40 år, asiatiska kvinnor över 50 år, samt för HBV-bärare med en nära släkting med HCC. För patienter med afrikanskt ursprung kan det övervägas att påbörja surveillance vid lägre åldrar. Patienter med kronisk hepatit B med aktiv inflammation och höga virusnivåer har en högre risk för HCC varför surveillance då kan vara aktuellt även i lägre åldrar (96) och oberoende av ursprung (4, 69, 92-95). Det pågår försök att ta fram poängsystem för att göra en mer individuell riskbedömning, men de anses ännu inte tillräckligt validerade för att kunna användas i aktuella riktlinjer.

5.2.6.2 Kronisk hepatit C

Vid kronisk HCV-infektion beräknas 15–20 % utveckla levercirros efter 20 år. Vid HCV-relaterad cirros beräknas HCC-incidensen till 2–8 % per år; i stora europeiska studier var medelvärdet 3,7 % per år men i Japan 7,1 % (92, 97, 98). Den kumulativa 5-årsrisken att utveckla HCC varierade från 17 % i Europa till 30 % i

Japan. Risken för HCC har visat sig vara förhöjd (men i lägre grad) även vid avancerad fibros utan cirros (59). Regelbunden övervakning för HCC-utveckling har rekommenderats patienter med hepatit C-cirros (69, 91), men det finns otillräckligt med studier på HCC-risk hos patienter med avancerad fibros. Ibland har diagnostiken svårt att skilja mellan avancerad fibros och cirros, därför kan surveillance även omfatta patienter med avancerad fibros och andra riskfaktorer, eller tecken till portal hypertension. Framgångsrik hepatit C-behandling med bestående utläkning av infektionen har visats minska risken för HCC (29, 54, 55, 57, 99), men viss förhöjd risk kvarstod hos cirrospatienter vilket talar för att de bör följas även efter framgångsrik HCV-behandling.

5.2.6.3 Alkoholleversjukdom

I en österrikisk studie var 30 % av HCC-fallen relaterade till alkoholcirros (100). Alkoholleversjukdom är den vanligaste orsaken till cirros i Skandinavien och orsakar ett stort antal HCC-fall. Risken för den enskilda patienten är dock svår att beräkna eftersom många patienter med alkoholcirros avlider av andra orsaker (olyckor, leversvikt, pankreatit). I en dansk populationsbaserad studie bedömdes risken att utveckla HCC vara 1,0–1,9 % under 5 år (101). Risken är högre (cirka 1 % per år) hos patienter med alkoholcirros som kontrolleras på sjukhus (92). Därför anses HCC-surveillance indicerad på utvalda patienter med kompenserad cirros och god compliance, i enlighet med internationella riktlinjer (69, 91).

5.2.6.4 Primär biliär cirros (PBC)

Risk för HCC finns bara vid PBC med avancerad fibros och cirros (102) där den årliga incidensen är lika hög som vid kronisk HCV (103). PBC-patienter som ingått i ett övervaknings-program har visats få en förbättrad prognos (104).

5.2.6.5 Genetisk hemokromatos

Risk för HCC finns vid samtidig cirros (15, 105). Den årliga incidensen för HCC vid hemokromatos med cirros har rapporterats upp till 4 % (105).

5.2.6.6 Autoimmun hepatit (AIH)

Den årliga incidensen av HCC vid AIH med cirros har rapporterats vara 1,1 % för både män och kvinnor (106). Etablerad cirros är en förutsättning för att utveckla HCC (106, 107).

5.2.6.7 Alfa-1-antitrypsinbrist

Med hänsyn till att sjukdomen är sällsynt är det svårt att beräkna den årliga incidensen hos homozygoter för PiZZ-mutationen, vilket är förenat med en ökad risk för såväl cirros som HCC (108). Även PiZ-heterozygoti ger en ökad risk för HCC (109).

5.2.6.8 NASH (icke-alkoholorsakad fettleverhepatit)

Enligt en amerikansk studie är den årliga incidensen vid NASH-relaterad cirros 2,6 % (62). I en metaanalys fastställs en ökad cancerrisk hos NAFLD-patienter om de utvecklat cirros, och man rekommenderar HCC-surveillance (110).

5.2.6.9 Akut intermittent porfyri (AIP)

Årlig incidens av HCC vid AIP i Sverige hos patienter över 50 år är 0,8 %. Resultaten från svenska studier (18, 19) tyder på att surveillance vid AIP från 55 års ålder är till nytta och kan förbättra 3- och 5-årsöverlevnaden.

5.2.6.10 Porfyria cutanea tarda (PCT)

Om åtgärder vidtas mot såväl riskfaktorer som behandling av PCT är risken för HCC-utveckling låg (0,25 % per år). Det finns inga data på PCT-patienter med eller utan cirros.

5.3 Kostnadseffektivitet av surveillance

Ett flertal modellanalyser för att uppskatta kostnadseffektivitet vid HCC-övervakning har gjorts (73, 111-113). I AASLD:s och EASL:s riktlinjer anges en HCC-incidens på 1,5 % per år (vid cirros) och 0,2 % per år (vid kronisk hepatit B utan cirros) som gräns för att övervakning ska vara samhällsekonomiskt kostnadseffektiv. Vid surveillance är screeningkostnaden en mindre del. Den stora kostnadsökningen ligger på behandlingen och beror på att när fler små tumörer upptäcks blir fler behandlingsbara med resulterande kostnader. Kostnaden för surveillance av de underliggande diagnoserna vid HCC i Sverige har grovt beräknats till 250 000–500 000 kronor per kvalitetsjusterat överlevnadsår (QALY).

Om man väljer att övervaka grupper med mycket låg incidens för HCC (t.ex. 1 %), blir kostnadseffektiviteten mindre gynnsam än om incidensen är högre. Men om man bedömer kostnaden för ett QALY till 200 000–250 000 kronor, vid surveillance då en incidens är 5 % så blir kostnaden för en grupp där incidensen beräknas till 1 % inte direkt proportionell mot incidensen, eftersom behandlingskostnaden är en så stor del av totalkostnaden. Vi uppskattar kostnaden till ca 500 000 kronor per QALY. För vissa delar av den aktuella patientgruppen är övervakning för tidigt upptäckt av HCC, med åtföljande kurativt syftande behandling, sannolikt inte dyrare i förhållande till de resultat man kan uppnå än för många andra rutinåtgärder i hälso- och sjukvården. Med stöd av riktlinjer från AASLD och enkla kalkyler, kan man motivera övervakning av aktuella patientgrupper i Sverige. Eftersom underlagen för analyserna är bräckliga är det angeläget att ett sådant projekt genomförs så att det kan utvärderas med vetenskapliga metoder. Surveillance bör därför kopplas till ett nationellt kvalitetsregister som är utformat så att kostnadseffektiviteten av surveillance kan utvärderas.

6. SYMTOM, KLINISKA FYND OCH DIAGNOSTIK

6.1 Symtom

Symtom vid HCC är ospecifika och går därför inte att använda i diagnostiken. De kan, förutom till cancersjukdomen, ofta även relateras till underliggande leversjukdom och leverfunktion. Den senare är en viktig prognostisk faktor. Trötthet, viktförlust, aptitlöshet och buksmärtor är mycket vanligt vid tidpunkten för diagnos (23, 114). I cirka 70 % av HCC-fallen finns levercirros, oftare hos män än hos kvinnor (23, 114, 115). Vid cirros är leversviktssymtom som ascites, benödem, gulsot och mag-/tarmblödning vanligare än hos icke-cirrotiker, men detta gäller också ospecifika symtom som trötthet och aptitlöshet (23). Feber, däremot, är vanligare hos patienter utan cirros. Förstorad lever är ett mycket vanligt fynd (84 %) oavsett cirrosförekomst, där dock en avgränsad resistens är vanligare hos patienter utan cirros (11 %).

6.2 Radiologisk diagnostik av HCC

6.2.1 Sammanfattning av radiologisk diagnostik av HCC

- Diagnostik av HCC baseras på non-invasiva radiologiska kriterier eller biopsi.
  Evidens: Måttlig Rekommendation: Använd
- Non-invasiva kriterier kan endast användas vid cirros. Fyrfas-DT eller dynamisk kontrastförstärkt MRT är godkända radiologiska tekniker. Diagnosen baseras på det typiska kontrastuppladdningsmönstret vid HCC: hypervaskularitet i artärfas och ”wash-out” i portovenös eller sen fas.
  Evidens: Måttlig Rekommendation: Använd.
- En modalitet är tillräcklig om typiskt kontrastuppladdningsmönster påvisas i noduli större än 1 cm, men i tveksamma eller atypiska fall rekommenderas att diagnosen bekräftas med två modaliteter. Evidens: Måttlig. Rekommendation: Använd
- Kontrastförstärkt ultraljud (CEUS) och angiografi ingår inte i diagnostisk algoritm. PET-DT bör inte användas i den primära diagnostiken av HCC. Evidens: Måttlig. Rekommendation: Använd
- De radiologiska bedömningarna förutsätter att radiologen är erfaren i leverdiagnostik. Bildunderlaget bör granskas vid en hepatobiliär, multidisciplinär konferens innan diagnosen fastställs. Evidens: Måttlig. Rekommendation: Använd

Utredningen och den non-invasiva diagnostiken av HCC-misstänkta leverförändringar hos patienter med levercirros har underlättats genom riktlinjer som har modifierats, senast av AASLD och EASL (69, 91, 95, 116)). De rekommenderade radiologiska diagnostiska kriterierna i algoritmen bygger på tumörernas vaskularisering. Regenerativa och dysplastiska noduli försörjs via portacirkulationen, medan HCC-utvecklingen innebär nybildning av blodkärl och

övergång till försörjning från den arteriella cirkulationen. Dessa neoangiogenetiska karaktäristika kan påvisas med hjälp av dynamiska undersökningsmetoder – kontrastförstärkt ultraljud, datortomografi (DT) och magnetisk resonanstomografi (MRT) – med scanning i såväl den arteriella fasen som i portovenös samt sen fas efter kontrastmedelstillförsel. Typiskt kontrastuppladdningsmönster, innefattar förutom ökad arteriell uppladdning, även minskad uppladdning i förändringen i förhållande till omgivande leverparenkym under ven- och/eller senfas ("wash-out") (117). Mer detaljerade radiologiska riktlinjer finns utarbetade av American College of Radiology, så kallade LI-RADS (www.acr.org/Quality-Safety/Resources/LIRADS).

Tabell 2. Radiologiska diagnoskriterier för HCC (69, 91)
1. Cirros eller kronisk hepatit B
2. Förändringar > 1 cm
3. Arteriell uppladdning av kontrast
4. "Wash-out" i ven- och/eller sen kontrastfas
5. Undersökning med dynamisk MRT eller DT i 4-fas.

6.2.2 Levercirros

En grundförutsättning för att HCC-diagnosen ska uppfylla radiologiska kriterier är att levern är cirrotisk (undantag vid kronisk hepatit B, där manifest cirros inte krävs för radiologisk diagnos). Det är inte ovanligt att HCC-misstänkta förändringar påträffas hos patienter som har en underliggande levercirros, men där denna inte är känd tidigare. Vid radiologisk misstanke om att en tumör i levern är HCC, är det således viktigt att söka efter tecken på cirros, om detta inte är tidigare känt. Cirrosdiagnosen baseras på en sammanvägning av klinik, histologi/elastografi, biokemi och bilddiagnostik. För bilddiagnostik av manifest cirros är leverparenkymförändringar (heterogenitet och regenerativa noduli), morfologiska förändringar (atrofi av höger leverlob och mediala segmentet, hypertrofi av det laterala segmentet och lobus caudatus, vidgat perikolecystiskt och periportalt spatium) och manifestationer av portal hypertension (splenomegali, dilatation av mjältvenen, kollateraler och ascites) de bästa prediktiva tecknen (118).

6.2.3 Tumörstorlek

Definitiv diagnostik av små nodulära förändringar i cirroslevern är oftast svår. De flesta mindre än cm-stora noduli är inte maligna men riskerar att utvecklas till HCC över tid. Rekommendationen är att följa dessa med ultraljudundersökningar var 3–4:e månad under det första året och därefter var 6:e månad enligt rutin för surveillance.

6.2.4 Kontrastegenskaper

Förändringar större än 1 cm kan diagnostiseras som HCC utan biopsi, om de uppvisar en kombination av arteriell uppladdning och ”wash-out”. Eftersom detta tecken i utförda valideringsstudier visats ha mycket hög specificitet för HCC (119), räcker det i typiska fall att tecknet påvisas med en modalitet (91). Om kontrastuppladdningsmönstret inte är typiskt, bör en andra kontrastförstärkt undersökning utföras (4-fas-DT alternativt dynamisk, kontrastförstärkt MRT). Om bilden då fortfarande är atypisk för HCC, bör biopsi utföras. Här bör påpekas att falskt negativa biopsier inte är helt ovanligt, varför upprepade biopsier kan krävas. Om biopsin är negativ, bör fortsatt uppföljning med 4-fas-DT eller MRT utföras med 3–6 månaders intervall och så småningom kan patienter med stationär bild återgå till surveillance med ultraljud. Om förändringen ökar i storlek, men fortfarande har ett kontrastuppladdningsmönster som är atypiskt för HCC, rekommenderas en ny biopsi. Noduli över 2 cm är oftast HCC, men om de inte uppvisar det typiska kontrastuppladdningsmönstret krävs, för att säkerställa diagnos enligt riktlinjerna, biopsi även för dessa. Det kan nämnas att cirka 8 % av HCC < 3 cm är hypovaskulära och således inte kan diagnostiseras med hjälp av enbart radiologi (120).

Radiologiska bedömningar av HCC förutsätter att radiologen är erfaren i leverdiagnostik, och bildunderlaget bör granskas vid hepatobiliär, multidisciplinär konferens innan diagnosen fastställs (121).

6.2.5 Val av metod

MRT är den teknik som har högst sensitivitet för det typiska kontrastuppladdningsmönstret vid HCC (122-124). MRT med leverspecifik kontrast har i flera studier under de senaste åren visats vara bra för att skilja mellan benigna och maligna noduli. Avsaknad av kontrastupptag i leverspecifik fas talar för malignitet (125, 126). Kompletterande undersökning med leverspecifik kontrast av de noduli som inte uppfyller de radiologiska EASL-/AASLD-kriterierna har således visats öka sensitiviteten för HCC och därmed minska behovet av biopsier (127). En risk med en sådan strategi kan dock vara att intrahepatiska kolangiokarcinom (ICC), vilka också är associerade med cirros, kan komma att misstolkas som HCC (128). Risken för att förväxla ICC och HCC är, enligt de uppdaterade AASLD-riktlinjerna, även orsak till att kontrastförstärkt ultraljud (CEUS) inte bör användas som enda modalitet för att diagnostisera HCC (69). Diffusionsviktad lever-MRT (DWI) är en lovande teknik under utveckling, men används i dag inte för rutindiagnostik. (129, 130).

6.2.6 Tekniska aspekter

Förmågan att upptäcka små HCC vid multidetektor-DT (MDDT) kan förbättras genom att använda optimerade undersökningsprotokoll. Även om minskad uppladdning i tumörerna jämfört med omkringliggande leverparenkym (”wash-out”) oftast kan påvisas i portovenös fas, förekommer det att ”wash-out” endast ses i sen fas (3–5 minuter efter kontrast). I de uppdaterade EASL- och AASLD-

riktlinjerna rekommenderas därför att datortomografin alltid utförs som en 4-fas-undersökning (91, 131).

- Grundat på en prospektiv multicenterstudie rekommenderas en kontrastinjektionshastighet på minst 5 ml/sek, där den arteriella scanningen bör ske i sen artärfas (start cirka 15 sekunder efter kontrastens ankomst till arteria hepatica) (132).

- För optimal detektion har föreslagits en minsta kontrastmedelsdos på 525 mg jod per kg kroppsvikt (motsvarande 131 ml kontrast med koncentration 320 mgI/ml hos patient som väger 80 kg) (133).

Ultraljud med andra generationens intravenösa kontrastmedel är av värde för att karaktärisera fokala förändringar i levern. Om man hittar oklara förändringar i cirroslevern bör undersökningen alltid kompletteras med undersökning efter kontrasttillförsel (CEUS) (134). En fördel med CEUS är möjligheten att studera de neoangiogenetiska kärlen i realtid under artärfasen. Fynd av tillförande kärl som förgrenar sig i tumören, ibland med ett kaotiskt eller ”korgliknande” utseende, kan stödja misstanken om HCC (134). Ultraljud är även av värde för att utesluta portaventrombos och för att skilja mellan malign och benign trombos (135). FDG-PET har låg sensitivitet för att påvisa HCC och ingår därför inte i den rutinmässiga utredningen (136), men PET-DT kan vara av värde i differentialdiagnostiken av portatrombos, eftersom tumörtromber ofta har ett ökat FDG-upptag (137).

6.2.7 Radiologiska aspekter vid HCC i icke-cirrotisk lever (undantag kronisk hepatit B)

Eftersom HCC-tumörer i regel har ett långt asymtomatiskt förlopp är de oftast tämligen stora vid upptäckten. De har ofta ett välavgränsat, lobulerat utseende med oregelbunden, intensiv kontrastuppladdning i artärfas. De kan innehålla områden med blödning, nekros, fett-degeneration och fibros. Typiska fynd är även intilliggande satellittumörer och tumörkapsel, som uppvisar kontrastuppladdning i sen fas. Ibland är dock fynden mera ospecifika och PAD krävs för definitiv diagnos (138).

Tabell 3. DT-protokoll

- 4 faser: nativ + arterioportal + portovenös + sen/3 min.
- ≥ 500 mg jod/kg kroppsvikt, max 45 g jod
- snitt-tjocklek 5 mm eller tunnare
- rekonstruktioner i 3 plan: axial + coronal + sagittal
- inkludera thorax + buk/bäcken (stadieindelning inför resektionsbedömning)

Tabell 4. Checklista för röntgenutlåtande vid HCC

- Tekniskt utförande och kvalitet?
  - tillräckligt god teknisk kvalitet
  - undersökning i sen fas
- Tecken på cirros?
  - förändring av leverns form, storlek och struktur
- Tecken på portal hypertension?
  - splenomegali, venösa kollateraler, ascites
- Tumörens storlek, antal tumörer, segmentell lokalisation?
- - (enligt Couinauds segmentindelning)
- Dynamiskt kontrastuppladdningsmönster?
  - arteriell uppladdning
  - ”wash-out”
- Trombos eller tumörtromb i vena porta?
- - levervener?
- Dilatation av gallvägar?
- Lymfadenopati (kortaxelavstånd > 2 cm)?
- Fjärrmetastaser? - lymfkörtlar, lungor, skelett och binjurar

6.2.8 Leverbiopsi

Ställningstagande till biopsi bör fattas vid hepatobiliär tumörkonferens. Bedömning av leverbiopsier bör centraliseras regionalt, med hänsyn till svårigheterna i differentialdiagnostiken och tillgången till specialiserad kompetens.

Biopsi ska inte användas rutinmässigt vid utredning av levertumörer. Dels finns en risk för ”tumörcells-seeding” (ca 1–5 %) (139, 140) och blödning från levern. Dels finns också en påtaglig risk för falskt negativa biopsier, på grund av att själva tumören missas vid punktion (140, 141). Förändringar < 1 cm ska därför inte biopseras. Förändringar > 1 cm bör biopseras när diagnosen HCC inte kan fastställas enligt de diagnostiska EASL-AASLD-riktlinjerna, trots åtminstone två utförda röntgenologiska metoder (4-fas-DT och MRT), bland annat för att undvika förväxling med kolangiocellulär cancer.

7. KATEGORISERING AV TUMÖREN

7.1 Sammanfattning av staging

- Vid HCC krävs för adekvat prognostisk värdering och staging att hänsyn tas till tumörutbredning, leverfunktion och allmäntillstånd.
- Tumörutbredningen beskrivs med storlek och antal samt förekomst av vaskulär invasion eller extrahepatisk spridning i enlighet med TNM-systemet, vilket används i registret.
- DT av thorax samt DT eller MRT av buken bör genomföras för att diagnostisera eventuell extrahepatisk tumör och kunna ta ställning till behandling.
- Leverfunktionen beskrivs med hjälp av Child-Pugh-skalan.
- Allmäntillståndet anges som ”performance status” enligt ECOG.
- Staging enligt BCLC är mest validerad, men en modifierad version av själva behandlingsalgoritmen med mer liberala behandlingskriterier används i Sverige.

7.2 Histopatologisk diagnostik och hantering av preparat

7.2.1 Sammanfattning av histopatologisk diagnostik av HCC

- Förutom radiologiska metoder baseras diagnostiken av HCC på histopatologisk undersökning av biopsimaterial och operationspreparat.
- Den histopatologiska undersökningen är avgörande för tumörkategorisering
- Vid histologisk undersökning av biopsimaterial från oklar leverfokalitet är kompletterande immunhistokemisk metodik ofta en förutsättning för att fastställa diagnos och utesluta diagnostiska alternativ.
- Den histologiska bedömningen av leverbiopsier med frågeställning HCC kräver en specialkunnig patolog och bör om möjligt centraliseras regionalt.

Ett syfte är att uppnå en likartad histopatologisk rapportering av fynden vid leverbiopsi och leverresektion, för att möjliggöra jämförelse av klinisk praxis och utfall vid olika centra i Sverige. Ett likartat rapporteringsförfarande är önskvärt för att ge prognostisk information till kliniker och patienter, välja potentiella patienter för framtida studier av adjuvant behandling, generera korrekta data för cancerregistrering och epidemiologi, tillåta korrelation av resektat med preoperativ bildanalys och möjliggöra jämförelse av kirurgisk praxis vid olika kliniker.

Faktorer som bestämmer prognosen och möjligheten för kurativ behandling vid HCC är: storlek, differentieringsgrad, kärlinväxt av tumören, metastaser till regionala lymfkörtlar och fjärrmetastaser. Spridning av HCC sker via portavensystemet (intrahepatisk) och levervenerna. Intrahepatisk venös disseminering kan vara omöjlig att skilja från multifokala tumörer. Lymfo-vaskulär spridning är också möjlig.

7.2.2 Leverbiopsi

Ange indikation för provtagningen och i tillämpliga fall resultatet av leverprover, virusserologi, autoantikroppar, DT/ultraljud/MRT med mera. Nålbiopsierna bör vara minst 2 cm långa (fixeras i buffrad 4 % formaldehyd). Vid frågeställningen tumör eller oklar fokalitet bör minst två biopsier tas, en från fokaliteten och en från en förväntat tumörfri del av levern.

7.2.3 Hantera prover hos patologen

Längden på biopsin mäts. Tumörfrågeställningar bedöms lämpligen först i HTX-eosin innan specialfärgningar och immunhistokemi beställs. I utlåtandet beskrivs grundstruktur och bedömning av fibrosstadium, och eventuell inflammation. Dessa graderas enligt Batts och Ludwig eller Ishak et al., vid kronisk hepatit (142, 143). Det är viktigt att utesluta eller verifiera om cirros föreligger inför ställningstagande till operation.

Tabell 5. PAD-svaret bör innehålla:

- Biopsilängd, färg, ev. fragmentering.
- Förekomst av fokal och perifokal vävnad.
- Morfologisk beskrivning av fokalitet.
- Resultat av ev. special- och immunhistokemiska färgningar.
- Bedömning av icke-tumoröst leverparenkym.
- Histopatologisk diagnos av fokalitet alternativt diskussion om sannolika differentialdiagnoser.

För detaljerad information om histologin vid olika leversjukdomar hänvisas till Patologföreningens KVAST-dokument (http://svfp.se/files/docs/leverpatologi) .

7.2.4 Histopatologisk undersökning av kirurgiska leverresektat och pTNM-klassificering

Grunden för pTNM av HCC är en noggrann utskärningsrutin (se tabell 6) och att relevanta parametrar fastställs vid den histopatologiska undersökningen och tydligt redovisas i PAD-utlåtandet (se tabell 7). Parametrar som avgör pTNM-klassificeringen vid HCC är största tumörstorlek (< eller > 5 cm), antal tumörhärdar (singulär eller multipla), förekomst av kärlinväxt (mikroskopisk och makroskopisk) samt eventuell invasion i närliggande organ (förutom gallblåsa) eller perforation av visceralt peritoneum (tabell 9). En singulär tumör, oberoende av storlek och utan påvisbar kärlinväxt, klassas som pT1-tumör och vid påvisad kärlinväxt (mikroskopisk såväl som makroskopisk) som lägst pT2. Multipla tumörer där ingen överstiger 5 cm i diameter stadieindelas även som pT2. Således kan även mikroskopisk intravasal tumörväxt påverka pT-stadium (tabell 9).

Tabell 6. Utskärningsanvisningar för kirurgiska leverpreparat.

- Väg och mät preparatet i tre dimensioner och om möjligt fotodokumentera.
- Notera eventuella suturmärkningar.
- Måla kirurgisk resektionsrand och kapsel/perihepatisk vävnadsyta.
- Skär igenom preparatet med cirka 0,5 cm tjocka snitt. Notera eventuell makroskopisk cirros och kärlinväxt. Mät tumörer (notera satelliter) och ange relation/avstånd till kapsel respektive resektionsränder (RR).
- Tag bitar från tumör(er), RR samt makroskopiskt icke-tumorös levervävnad. Var noggrann med att ange relationen och minsta avstånd (i mm) till RR i beskrivningen. Tag bitar från eventuell RR av gallgång/kärl.
- Använd gärna storsnitt som underlättar bedömningen av radikalitet.
- Om inget tumörsuspekt område identifieras, tag representativa bitar från hela resektatet.

Tabell 7. Checklista för PAD-utlåtande av kirurgiska leverpreparat

- Typ av resektat (t.ex. hemihepatektomi)
- Tumörstorlek och antal identifierade tumörer
- Differentiering (grading) och histologiskt växtsätt
- Minsta marginal (i mm) till resektionsytan
- Genomväxt av leverkapsel, engagemang av intilliggande strukturer (som gallblåsa)
- Makro- och mikrovaskulär kärlinvasion (portaven eller leverven)
- Associerad cirros/fibros med eller utan dysplasi och annan leverpatologi (t.ex. hemokromatos, steatos)
- Antal lymfkörtlar med cancer/antal undersökta pTNM

7.2.5 Mikroskopiska mönster och differentieringsgrader av HCC

Majoriteten av HCC har ett monomorft mönster men i en minoritet kan differentialdiagnostiken vara svår och immunhistokemi vara till hjälp. I tabell 8 redovisas användbara immunmarkörer (144, 145).

Huvudkaraktäristika för HCC är dess likhet med levervävnad och avsaknad av portazoner. Det finns flera olika histologiska mönster som trabekulära, pseudoglandulära och solida varianter. Hepatoida, klarcelliga och pleomorfa celltyper förekommer också.

Fibrolamellär HCC förekommer hos barn och yngre vuxna och har histologiska och cytologiska särdrag och anses prognostiskt mer gynnsam.

Vad gäller differentieringsgrad som har prognostisk betydelse (146, 147) kan i klinisk rutin en tregradig skala användas som baseras på cyto-arkitekturella mönster där lägst differentierat tumområde avgör tumörens differentieringsgrad (högt, medelhögt eller lågt differentierad). HCC där tumörcellerna är så hepatocytlika att differentialdiagnostiken riktas mot dysplastiska noduli och adenom, klassas som högt differentierade. HCC som inte visar tydlig hepatocellulär karaktär klassas som lågt differentierade (se tabell 8 för hepatocellulära immunmarkörer).

HCC är ofta heterogena vilket gör bedömningen av differentieringsgrad osäker i biopsimaterialet. De flesta HCC är till dominerande del medelhögt differentierade. Högt differentierad HCC förekommer oftast i tumörer < 2 cm (tidig HCC, se avsnitt 7.2.7.3). I de flesta tumörer > 3 cm förekommer högt differentierad komponent endast i tumörens periferi.

Det finns ett morfologiskt spektrum mellan HCC och intrahepatiskt kolangiokarcinom som speglar att en betydande del av dessa tumörer har sitt ursprung från gemensamma progenitorceller. Medelhögt till lågt differentierad HCC med CK19-positivitet men som inte har morfologiska drag av kolangiokarcinom (HCC av s.k. progenitortyp) verkar ha sämre prognos (148)(Roskams T, 2006). Tumörer som visar blanddrag ("mixed") av HCC och kolangiokarcinom TNM-indelas som intrahepatiska kolangiokarcinom enligt TNM-7.

Immunhistokemi är till stor hjälp vid differentialdiagnostik mot primär lever-gallgångscancer (145). Den normala levercellen innehåller keratinparet 8 och 18. Gallgångsepitel innehåller paren 7 och 19 samt 8 och 18. Som grund rekommenderas infärgning för CK7, CK19 och CK20. Denna undersökning kan kompletteras enligt tabell 8 på basen av histologi samt tillgänglig klinisk information.

Tabell 8. Immunhistokemiska markörer för primär levercancer och för metastaser till levern

Tumörtyp/primaritet	Antikroppar/utfall	Kommentar
HCC	Hepatocytantigen, AFP (positivt i cirka 1/3 av HCC), glypican-3 (positivt i cirka ¾ av HCC), polyklonalt CEA och CD10 för canaliculär infärgning).	Negativ hepatocytantigen och AFP utesluter inte HCC. Positivitet för glypican-3 (Anatelli F et al 2008) är ett starkt stöd för HCC.
Fibrolamellär HCC	Hepatocytantigen, CK18, CK7.	HCC kan uttrycka CK7 i cirka 5–10 %.
Övre gastrointestinal-kanalens/gallgång/pankreas	CK7/CK19, CK20 (ofta negativ), Maspin (ofta positiv), CA19-9, mCEA.	
Kolorektal tumör	CK20, CK7(-), CDX2.	
Lunga	TTF-1 oftast positiv, CK7.	Positiv TTF-1 talar för ursprung i lunga men negativ utesluter det inte.
Bröst	ER, GCDFP15 CK7, PGR, Her2/neu.	
Prostata	PSA, PSAP.	

Neuroendokrin tumör	CD56, NSE, kromogranin A, synaptofysin.	

7.2.6 Vaskulär invasion

Förekomst av vaskulär invasion är en viktig prognostisk faktor. Vid HCC är även mikrovaskulär invasion en parameter som påverkar pT-stadium. Det är dock ofta svårt eller omöjligt att avgöra om smärre tumörfoci runt huvudtumören representerar mikrovaskulär invasion eller inte. Vaskulär invasion kan misstänkas om tumörfoci ses inom en portazon på platsen för en portaven eller vid satelliter nära huvudtumören. Här kan man använda specialfärgningar för att påvisa kärlkomponenter som antikroppar för endotel (CD34) och kärlvägg (t.ex. glatt muskelactin, caldesmon eller elastinfärgning) för att bekräfta misstanke om intravasal tumörväxt. Satelllitnoduli har definierats som mikroskopiska noduli av HCC som separeras från huvudtumören av ett mellanliggande skikt av icke-tumoröst leverparenkym (149). Såväl satelliter som intrahepatisk kärlinvasion där den enskilda tumören inte är mer än 5 cm medför att tumören klassas som pT2.

7.2.7 Differentialdiagnostik

7.2.7.1 Att skilja på levercellsadenom och högt differentierad HCC

Det kan vara mycket svårt eller omöjligt att på en leverbiopsi skilja mellan adenom och högt differentierad HCC. Följande karaktäristika utmärker HCC och förekommer inte i adenom:

- Trabekelformationer tjockare än två cellager
- Infiltration genom tumörkapseln eller att det växt ut icke-neoplastisk levervävnad (tunglika projektioner)
- Mitoser (dock sällsynta även i HCC)
- CD34 påvisar kraftig sinusoidal kapillärisering vid HCC. Ki-67 (Mib-1) färgar en del kärnor i HCC ”hot spots” men visar ingen eller mycket sparsam färgning i adenom.

Senare studier delar in adenomen beroende på rutin- och immunhistokemiska kriterier, och man har visat att adenom med betacatenin-mutation har risk för malign transformation (150).

7.2.7.2 Diagnostik av premaligna nodulära förändringar och utveckling till HCC

Bildövervakning av patienter med hög risk för att utveckla HCC har lett till upptäckt av ett ökande antal små nodulära förändringar hos patienter med cirros eller kronisk hepatit. Av dessa noduli (de < 1 cm) är en del benigna. Andra är maligna eller med malign potential och de kräver histologisk diagnostik för optimal klinisk handläggning om inte de radiologiska fynden är karaktäristiska för HCC. Så

är ofta inte fallet med de mindre förändringarna, varför riktad leverbiopsi rekommenderas i oklara fall.

Precancerösa noduli omfattar makroskopiska och mikroskopiska förändringar. Mikroskopiska förändringar < 1 mm i storlek klassificeras som dysplastiska foci, antingen stor- eller småcelliga. De storcelliga har mindre risk för cancerutveckling (151). Makroskopiska premaligna lesioner motsvaras av noduli > 1 mm i storlek (ofta i klinisk vardag 5–10 mm) och kallas dysplastiska noduli (DNs). De utmärks av celldysplasi men uppfyller inte definitiva kriterier för malignitet. De subklassificeras som låggradiga (LGDNs) och höggradiga (HGDNs).

7.2.7.3 Tidig HCC (”Small well-differentiated HCC of vaguely nodular type”)

Diagnosen tidig HCC ställs inte enbart på det cytoarkitektuella mönstret (atypi, cellträngsel, trabekeltjocklek, pseudoglandulärt mönster) utan också med stöd av retikelfärgning och immunfärgning med CK7 och CK19 för att bedöma stromainvasion (152)). Om duktuliproliferation påvisas är det inte fråga om tumörinvasion utan duktulär reaktion. CD34 visualiserar kapillärisering av sinusoiderna, och färgning för glatt muskulatur påvisar artärer som inte är förbundna med gallgångar som i en portazon i normal levervävnad (”unpaired arteries”). Dessa ”unpaired arteries” återspeglar neoangiogenes och är den mikroskopiska motsvarigheten till hypervaskulariseringen med ”wash-out” i portavenös fas i kontrastförstärkta bilder. Immunhistokemiska markörer för malign transformation, främst glypican-3 men även heat-shock protein 70 och glutaminsyntetas är stöd i diagnostiken (153).

Det stora antalet kriterier för att särskilja olika premaligna och tidigt maligna lesioner försvårar en allomfattande metod att ställa en säker diagnos. Stor vikt läggs vid stromainvasion, men att bedöma detta kräver erfarenhet och stromainvasionen kan vara fokal och förbises lätt i en leverbiopsi. De generella malignitetstecknen mitotisk aktivitet och cellulär atypi finns inte i någon högre grad i högt differentierad HCC. Avsaknad av en ”layered structure” som finns i övriga gastrointestinal-trakten försvårar ytterligare bedömningen av invasiv växt i tidig HCC.

7.3 Primära levertumörer ska klassificeras enligt TNM

Tabell 9. (På histopatologisk klassificering läggs p till framför TNM)

TNM, version 7	Kriterier
T0	Ingen påvisad primärtumör
T1	Singulär oavsett storlek, inget kärl- eller gallvägsengagemang
T2	Singulär med kärlinvasion eller multipla < 5 cm
T3a	Multipla tumörer > 5 cm
T3b	Singulär tumör eller multipla tumörer oavsett storlek som engagerar en större porta- eller leverven
T4	Tumör(er) med direkt invasion i närliggande organ förutom gallblåsa eller med perforation av viscerala peritoneum
Tx	Utbredning kan ej fastställas

Regionala lymfkörtlar (N)

- NX Regionala lymfkörtlar ej bedömda
- N0 Inga regionala lymfkörtelmetastaser
- N1 Regionala lymfkörtlar involverade

Radikalitet* kan anges enligt:

- R0 Makro- och mikroskopiskt radikala
- R1 Mikroskopiskt icke-radikala
- R2 Makroskopiskt icke-radikala (vanligen kirurgisk bedömning)

*Det finns inte tillräcklig evidens i litteraturen för att avgöra vad som utgör adekvat excisionsmarginal. Tills vidare rekommenderas ett avstånd till resektionsytan på 1 mm eller mer för att excisionen ska bedömas som radikal. Avståndet till närmaste resektionsytan bör anges i mm.

7.4 Staging vid HCC

Värdet av en stadieindelning ligger i att kunna prognostisera, välja behandling och utvärdera resultat. Vid HCC måste tre frågor klarläggas innan beslut kan tas:

- tumörutbredning (tumördiameter, antal foci, kärlinvasion, metastaser)
- allmäntillstånd (samsjuklighet, ”performance status”)
- leverfunktion och förekomst av portal hypertension (albumin, INR, bilirubin, ascites, encefalopati)

Prognosen påverkas också av patientens initiala svar på behandlingen.

7.4.1 Tumörutbredning

Tumördiametern har i flera studier visat sig vara en viktig prognostisk faktor vid HCC. Detta förklaras till stor del av en korrelation mellan tumördiametern och förekomsten av mikrovaskulär invasion. Både största tumördiameter och total tumördiameter (summan av varje enskild tumörs största tumördiameter) anses ha betydelse. En prognostiskt gynnsam undergrupp representeras av singulära små tumörer < 2 cm. Dessa kallas i BCLC-klassifikationen för ”mycket tidig HCC”, en gräns som finns i TNM-system från UNOS och Japan.

Antalet tumörer tillräknas ett visst prognostiskt värde, men tros ha mindre betydelse då multipla små foci kan uppkomma simultant i en tumörbenägen cirroslever, vilket ibland påvisas” en passant” i leverexplantat. Antalet tumörer kan ibland vara svårbedömt på grund av att det exempelvis finns satelliter.

Förekomst av vaskulär invasion signalerar avancerad tumörsjukdom. Förmågan att invadera porta- eller levervener sammanhänger med förmågan att metastasera, och makroskopisk vaskulär invasion kontraindicerar levertransplantation. Betydelsen av makrovaskulär invasion när det gäller andra behandlingsalternativ är mer oklar. Mikrovaskulär invasion är ett histopatologiskt fynd som innebär en negativ prognostisk faktor. Riktlinjer saknas dock för hur mikrovaskulär invasion ska påverka behandlingsvalet. I obduktionsstudier sågs makroskopisk vaskulär invasion hos 40 %, och mikroskopisk vaskulär invasion hos 55 %, medan. gallvägsinvasion var ovanligt (3–4 %) (154, 155).

Fjärrmetastaser: Enligt obduktionsstudier (154) sågs metastaser framför allt i lymfkörtlar, lungor och skelett. I övriga organ sågs metastaser framför allt i binjurar, men även som peritoneal carcinos. Därför bör man genomföra DT av thorax samt DT eller MRT av buken för att utesluta extrahepatisk tumör och kunna ta ställning till olika behandlingsalternativ.

Cancerregistret fordrar att en tumör klassificeras med TNM enligt UICC/AJCC-riktlinjer. För närvarande används version 7 (tabell 9).

7.4.2 Allmäntillstånd

Allmäntillstånd och samsjuklighet kan avgöra behandlingsmöjligheterna. Allmäntillstånd ("performance status") används därför också i vissa stagingsystem, som BCLC, vilket klassificerar både tidiga och avancerade stadier av HCC, kopplat till en rekommenderad behandling. För en standardiserad beskrivning av allmäntillståndet rekommenderas ECOG-/WHO-skalan (tabell 10).

För en standardiserad värdering av samsjukligheten hos patienter som ska genomgå kirurgi, rekommenderas ASA-systemet (American Society of Anesthesiologists klassifikationssystem (tabell 11).

Tabell 10. Allmäntillstånd enligt ECOG/WHO

Grad	Allmäntillstånd enligt ECOG/WHO
0	Klarar all normal aktivitet utan begränsning.
1	Klarar inte fysiskt krävande aktivitet men är uppegående och klarar lättare arbete.
2	Är uppegående och kan sköta sig själv men klarar inte att arbeta. Är uppe och i rörelse mer än 50 % av dygnets vakna timmar.
3	Kan endast delvis sköta sig själv. Är bunden till säng eller stol mer än 50 % av dygnets vakna timmar.
4	Klarar inte någonting. Kan inte sköta sig själv. Är bunden till säng eller stol.
5	Död

7.4.3 Tabell 11. Samsjuklighet enligt ASA

ASA	Samsjuklighet
1	En i övrigt frisk patient.
2	En patient med lindrig systemsjukdom
3	En patient med allvarligt systemsjukdom.
4	En patient med svår systemsjukdom, som utgör ett ständigt hot mot livet.
5	En moribund patient, som inte förväntas överleva utan operationen.

7.4.4 Leverfunktion

7.4.4.1 Child-(Turcotte-)Pugh (CTP)

För att värdera leverfunktion vid underliggande leversjukdom, används olika skattningsskalor, varibland Child-Turcotte-Pugh (CTP) skalan är vanligast. Child-Pugh delar in leverfunktionsnedsättningen i tre svårighetsgrader: A, B och C.

CTP är ett trubbigt instrument vid tidiga stadier av leverfunktionsnedsättning, och för att ta ställning till resektionskirurgi kan kompletterande information behövas. Tyvärr saknas enkla valida metoder, även om hyperbilirubinemi, portatryck och indocyaningrön-tester används.

Tabell 12. Child-Pugh-skalan

Parameter	Poäng		
	1	2	3
Bilirubin umol/l	< 35	35–51	> 51
PK	< 1,7	1,7–2,2	> 2,2
Albumin g/l	> 35	28–35	< 28
Ascites	Ingen	Lättbehandlad	Måttlig/svår
Encefalopatigrad	Ingen	1 och 2	3 och 4

Child-Pugh A: 5–6 poäng, Child-Pugh B: 7–9 poäng, Child-Pugh C: > 9 poäng

7.4.4.2 Poängbedömning av ascites enligt CTP

1. Kliniskt ingen ascites (kan finnas mindre mängd på ultraljud), inget behov av ascitesbehandling.
2. Ascites som kan kontrolleras med saltrestriktion och diuretika.
3. Refraktär ascites som kräver upprepade tappningar/TIPS (transjugulär intrahepatisk portosystemisk shunt).

7.4.4.3 Gradering av encefalopati enligt CTP

1. Oklarhet, förvirring eller personlighetsförändring.
2. Uttalad slöhet, sömnig men kontaktbar vid stimulering.
3. Stuporös, men kontaktbar vid stimulering.
4. Koma, okontaktbar vid smärtstimulering. Kramper kan förekomma.

7.4.4.4 MELD-skalan (Model Endstage Liver Disease)

MELD-skalan användes ursprungligen för att ta ställning till transhepatisk intraportal shunt (TIPS,) men har visat sig ha prognostisk betydelse och används för att prioritera patienter på väntelistan inför levertransplantation. MELD väger in bilirubin, protrombintid (INR) och kreatinin i en formel:
www.esot.org/Elita/meldCalculator.aspx:

7.4.4.5 Tumörmarkörer och andra prognostiska faktorer

Alfafetoprotein (AFP) är den mest använda tumörmarkören vid HCC. AFP är ett glycoprotein som uttrycks på embryonala karcinom och HCC. Då AFP har dålig sensitivitet (65 %) och inte heller är helt specifikt (82 %) vid cut-off på 10,9 ng/ml (kan bl.a. vara förhöjt vid ICC), rekommenderas det därför inte för diagnos. Däremot kan AFP vara en prognostisk faktor och kan ibland användas som en del i behandlingsutvärderingen.

Behandlingsrespons används som prognostisk faktor vid andra cancerformer och har på senare år även föreslagits som urvalsinstrument inför transplantation. Problemet vid HCC är dock att det saknas enhetliga kriterier för att bedöma responsen.

Andra faktorer som i olika studier beskrivits korrelera med överlevnad vid HCC är differentieringsgrad, växtsätt, ålder, förekomst av cirros, underliggande leversjukdom samt förekomst av diabetes och obesitas.

7.4.5 Stagingsystem vid HCC

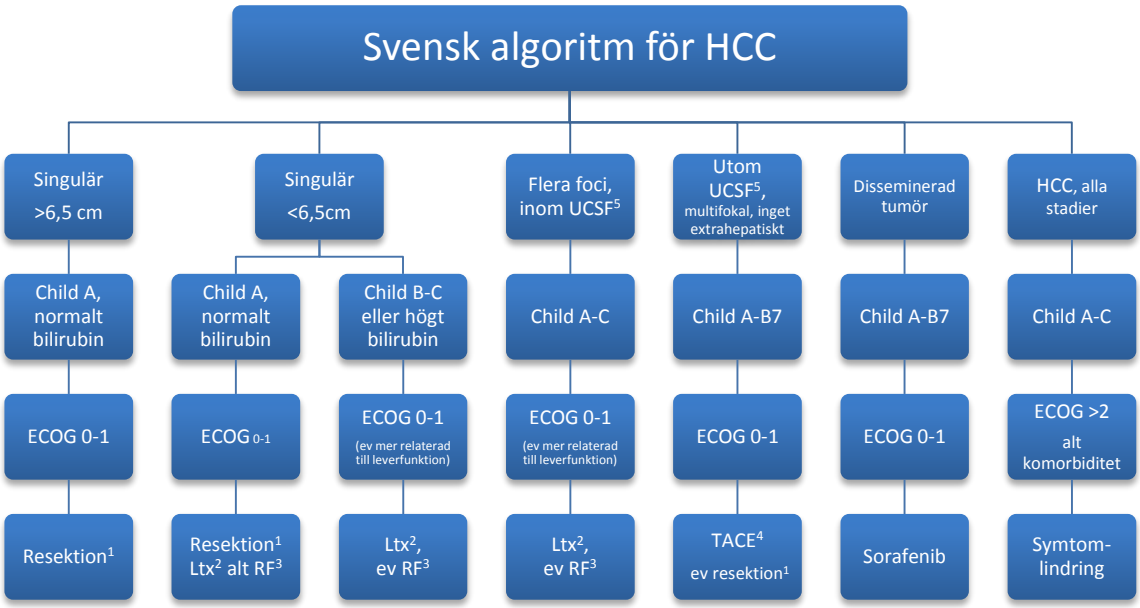
Finessen med att använda stagingsystem är att kunna förutsäga prognos och välja lämplig behandling, samt att kunna jämföra behandlingsresultat mellan olika metoder och centra. För många cancertyper är TNM-systemet det mest använda och validerade staginginstrumentet. För HCC finns flera olika versioner: UICC, som används i svenska leverkirurgiregistret, UNOS, den amerikanska varianten, och ytterligare ett i Japan. Gemensamt för dessa är att ingen hänsyn tas till leverfunktionen, vilken för de här patienterna ofta kan vara direkt avgörande både för prognos och behandlingsmöjlighet.

Okuda var det första stagingsystemet som kombinerade parametrar för både tumörsjukdom och leverfunktion. Det beskrevs 1985, då de flesta patienter diagnostiserades i avancerade stadier, och visade sig dåligt på att identifiera patienter med potentiellt botbara tumörer (154-156) CLIP togs fram för att förbättra stratifieringen av tidiga stadier och allmäntillstånd (155-158). Flera länder utarbetade egna system, till exempel JIS i Japan och CUPI i Kina som kombinerar leverfunktionsparametrar med TNM, och GRETCH i Frankrike(159-161).

BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) som kom 1999 är ett validerat stagingsystem (69, 158, 162-165) som värderar tumörutbredning, leverfunktion och allmäntillstånd. BCLC är också en behandlingsalgoritm, där. BCLC delar in patienterna i fem grupper, varav grupp 0 och A är potentiellt botbara, grupp B och C lämpar sig för aktiv palliativ behandling, medan grupp D endast kan ges symtomlindrande behandling (165).

I Sverige används BCLC-principen, men där vi utvidgar behandlingsrekommendationer enligt nedan:

- för levertransplantation används UCSF-kriterier i stället för Milanokriterierna
- inför resektion mäts inte portatryck överallt; patienter som bedöms resektabla/operabla accepteras om inte transplantation är aktuell
- för TACE accepteras patienter med ECOG 1
- för sorafenib accepteras patienter med ECOG 1 och Child-Pugh 7 poäng
- patienter med Child-Pugh C är naturligtvis möjliga att levertransplantera förutsatt att tumörbördan är inom vedertagna kriterier samt att eventuell samsjuklighet inte är ett hinder.



En svensk modifierad behandlingsalgoritm har utarbetats (figur 3).

1. Inför leverresektion värderas ev. portal hypertension genom indirekta tecken, t.ex. varicer vid gastroskopi och ibland portatrycksmätning.
2. Levertransplantation
3. Radiofrekvensablation eller andra lokala ablationsmetoder (ffa vid tumör < 3 cm och Child-Pugh A–B)
4. Transarteriell kemoembolisering (eller liknande)
5. University of California San Francisco (1 tumör < 6,5 cm eller max 3 tumörer < 4,5 cm, total diameter max 8 cm)

Sålunda är BCLC-staging användbart för att kunna jämföra resultat i studier och internationellt, medan den modifierade algoritmen ger mer korrekta riktlinjer för behandling i Sverige. Det finns dock alltid undantag, varför enskilda fall alltid ska bedömas och diskuteras utifrån sina individuella förutsättningar vid en multidisciplinär konferens.

7.5 Behandlingsutvärdering

7.5.1 Radiologiskt svar enligt mRECIST

HCC skiljer sig från många andra tumörformer i svaret på behandling. Efter såväl antiangiogenetisk behandling som TACE, och i viss mån efter lokalablativa åtgärder, ser man sällan regress av tumördiametern. I stället ses nekros av delar av tumören. EASL har sedan 2000 en utvärderingsmodell som tar hänsyn till detta, vilket vidareutvecklats i mRECIST. Man mäter då den viabla tumören – den vaskulariserade delen. Utvärderingen med mRECIST är i första hand framtagen för kliniska studier, men då man kunnat påvisa sambandet med överlevnad och behandlingseffekt (TTP, time to progression) finns anledning att även i klinisk vardag känna till de grundläggande utvärderingskriterierna (72).

Som targetlesioner räknas max fem lesioner, högst två per organ. Targetlesionen ska vara minst 1 cm i längsta diameter, välavgränsad och hypervaskulär med ”wash-out”.

Malign portatrombos räknas som icke-välavgränsad lesion. Tillkomst av sådan definieras som progress. Ascites och pleuravätska räknas bara som tumörprogress om cytologi visar maligna celler.

Tabell 13. Definition av radiologiskt svar enligt mRECIST

Komplett regress	Komplett regress av arteriell uppladdning i tidigare diagnosticerad HCC.
Partiell regress	Summan av targetdiametrar minskar med minst 30 %.
Stabil sjukdom	Inte tillräcklig minskning eller ökning för att klassas som progressiv sjukdom eller partiell respons.
Progressiv sjukdom	Summan av targetdiametrar ökar med minst 20 %, utifrån undersökningen med den minsta sjukdomsutbredningen. Nya lesioner räknas som progress under förutsättning att de är minst 1 cm och har ett typiskt laddningsmönster alternativt växer minst 1 cm under uppföljningen. Malign portatrombos räknas som progress.

8. MULTIDISCIPLINÄR KONFERENS

En patient med misstänkt eller bekräftad primär levercancer ska diskuteras på en multidisciplinär konferens vid ett levercentrum inför ställningstagande till definitiv behandling, tilläggsbehandling och uppföljning. Konferensen ska inbegripa följande specialister med särskild kompetens eller intresse: bilddiagnostiker med specifik kompetens inom leverdiagnostik, tillgång till interventionsradiolog, samt vid behov patolog. Kliniker som ansvarar för såväl kurativt syftande som palliativ behandling (TACE eller annan medicinsk behandling) ska också närvara liksom kirurg, hepatolog och onkolog beroende på ansvarsområde. Kontaktsjuksköterskan är också en viktig deltagare för att vården ska kunna bli individanpassad. Ett transplantationscentrum ska ansvara för att bedöma patienter som potentiellt kan bli transplanterade, men beslutet ska fattas i dialog med respektive region.

8.1 Individuell vårdplan

All vård för patienter med primär levercellscancer ska följa en individuellt utformad plan, såsom vid annan cancer. Den planen ska utformas i samråd med patienten och bör dokumenteras på så sätt att vårdgivare och patient har tillgång till planen i skriftligt format. Detta för att undvika missförstånd vid överrapportering och för att möjliggöra en god och säker vård (Patientdatalag 2008:355). Var god se:

- http://www.riksdagen.se/sv/Dokument-Lagar/Lagar/Svenskforfattningssamling/Patientdatalag-2008355_sfs-2008-355/ 131230
- http://www.cancercentrum.se/sv/Projekt/Individuella-vardplaner/2013-05-30
- http://www.swenurse.se/PageFiles/9595/Nr80_26nov_OM%20Personcentrerad.pdf 2013-09-24

8.2 Ny medicinsk bedömning – ”second opinion”

För att stärka patientens ställning i hälso- och sjukvårdssystemet för en ny medicinsk bedömning har det tillkommit en bestämmelse i hälso- och sjukvårdslagen, § 3 a, andra stycket. Den lyder: ”Landstinget skall ge en patient med livshotande eller särskilt allvarlig sjukdom eller skada möjlighet att inom eller utom det egna landstinget få en förnyad medicinsk bedömning i det fall vetenskap och beprövad erfarenhet inte ger entydig vägledning och det medicinska ställningstagandet kan innebära särskilda risker för patienten eller har stor betydelse för dennes framtida livskvalitet. Patienten skall erbjudas den behandling den förnyade bedömningen kan föranleda.

9. PRIMÄR BEHANDLING INKL. NEO-ADJUVANT OCH ADJUVANT BEHANDLING

9.1 Sammanfattning

- Prognostiskt viktiga faktorer vid HCC är tumördiameter, antal tumörer, förekomst av radiologisk kärlinvasion, metastaser, leverfunktion enligt Child-Pugh-skalan, samt allmäntillstånd enligt ECOG/WHO.
- Resektion är förstahandsalternativet vid tumör i en icke-cirrotisk lever.
- Vid cirros med lindrig funktionsnedsättning (Child-Pugh A) kan både resektion och transplantation vara aktuella behandlingsalternativ.
- Resektion kan även vara aktuellt för patienter som faller utanför gängse transplantationskriterier (antal och storlek, kärlinväxt, ålder m.m.).
- Extrahepatisk tumörväxt och tumörtromb i vena portas huvudstam eller vena cava inferior är oftast kontraindikation för resektion.
- Patienter med tumör i en cirrotisk lever skall bedömas med avseende på transplantation.
- Uppföljning efter leverresektion rekommenderas, för att behandla eventuellt återfall med ny resektion, ablation eller transplantation.

9.2 Kirurgisk resektion

9.2.1 Indikation för leverresektion

Medianöverlevnaden kring 50% efter leverkirurgi rapporteras i moderna serier (154, 166-172). Överlevnaden hos patienter med cirros är starkt kopplad till den preoperativa leverfunktionen där patienter med normalt bilirubin och normalt portaventryck har en 5-årsöverlevnad över 70 % (167).

Utan en bakomliggande leversjukdom är risken för postoperativ leversvikt vanligtvis liten. Resektion är därför förstahandsalternativet vid tumör i en icke-cirrotisk lever där man kan genomföra en R0-resektion utan att orsaka leversvikt (173-176).

Multifokalitet, tumörstorlek och kärlinväxt är väldokumenterade negativa prognostiska faktorer (177, 178) vid både resektion och transplantation, vilket bör vägas in.

Risk för kärlinväxt ökar vid stora tumörer, vilket i sig är en prognostiskt negativ faktor (167, 179). Resektion kan också vara ett alternativ till transplantation hos patienter med cirros och lindrig funktionsnedsättning (Child-Pugh A) som faller utanför gängse transplantationskriterier (antal och storlek, kärlinväxt, ålder m.m.). Risken för återfall även vid radikal resektion är dock så hög som 75 % inom 5 år (180). Huruvida återfallen rör sig om äkta återfall, metastasering eller nybildade tumörer är ofta svårt att avgöra. Trots detta kan man uppnå en 5-årsöverlevnad kring 50 % för patienter med singeltumör och 25 % vid multifokala tumörer även

vid avancerat tumörstadium (BCLC B/C) (181). I en systematisk genomgång av de senaste 10 årens resultat efter resektion inom Milanokriterierna var 5-årsöverlevnaden 27–81 % med medianöverlevnaden 67 %. Dessa siffror är jämförbara med ”intention-to-treat” data i stora transplantationsregister med flera tusen patienter (182, 183) men något sämre än de cirka 70 % som ofta refereras från högvolymcentrum.

Intrahepatisk kärlinväxt i levervener eller intrahepatiska portagrenar är ingen kontraindikation för resektionskirurgi då dessa visar en klart bättre postoperativ överlevnad än om tumören är spridd utanför levern. Som vid andra tumörsjukdomar ska hela trombosen resekeras. Patienter med lokoregionala körtelmetastaser vid operationen har en cirka halverad 5-årsöverlevnad (184). Metastaser i körtlar på andra lokaler ska bedömas som fjärrmetastaser och kontraindicerar kirurgi. Vid extrahepatisk tumörutbredning eller tumörtromber i de stora kärlen kring levern är resultaten dock så dåliga att man bör avråda från resektion (185).

9.2.2 Resektionsteknik och perioperativ behandling

Kirurgisk resektion syftar till att radikalt avlägsna tumören men att lämna kvar en tillräckligt stor del fungerande leverparenkym. Om resektionen blir för stor, framför allt i en cirrotisk lever, finns risk för att patienten utvecklar icke-reversibel leversvikt. I princip är större leverresektion endast aktuellt hos patienter med normal leverfunktion eller lindrig funktionsnedsättning motsvarande Child-Pugh A. Detta innebär att man alltid måste värdera leverns funktion preoperativt (se avsnitt om detta). Vid uttalad cirros med kraftig leverfunktionsnedsättning är leverresektion inte ett alternativ med tanke på risken för leversvikt och ny tumörutveckling i den kvarvarande levern. Möjligheterna till transplantation eller lokal ablation bör då övervägas.

HCC har ett unikt spridningsmönster då den tidigt invaderar närliggande portakärl och metastaserar via dessa, dessutom nybildas tumörer i andra delen av levern. I större studier har kärlinväxt och satellittumörer visat sig vara starka riskfaktorer för återfall efter kirurgi (186, 187). Vid HCC ses mikrometastaser i totalt 50 % av fallen (188), och i cirka 20 % vid tumörstorlek 2–5 cm. I mikroskopiska studier har man påvisat spridning i både proximal och distal riktning relaterat till portaflödet, det vill säga tumören sprider sig mot både leverns centrum och periferin där det senare är dubbelt så vanligt (188). De allra flesta mikrometastaser (85 %) uppstår inom 2 cm från huvudtumören varför man bör eftersträva denna resektionsmarginal för lokal radikalitet. Detta innebär teoretiskt att man vid resektion bör eftersträva att avlägsna såväl tumör som tillförande portakärl, vilket i normalfallet innebär segmentell resektion eller mera. Segmentell leverresektion definieras enligt Brisbaneterminologin (189). Omfattningen av resektionen måste alltid vägas mot risken för postoperativ leversvikt.

Huruvida anatomisk segmentell resektion är bättre än atypiska resektioner är kontroversiellt. Det finns inga prospektiva randomiserade studier utan endast motsägelsefulla analyser av retrospektiva patientmaterial (190-193). Flera studier har dock visat att segmentell resektion ger bättre tumörfri överlevnad vid tumörer som

är 2–5 cm (194-196). Sammantaget innebär detta att man vid tumörer upp till 2 cm skulle kunna acceptera atypisk resektion med minst 2 cm marginal (197) och att man vid större tumörer rekommenderar minst segmentektomi. Lokala resektioner med 2 cm resektionsmarginaler motsvarar i många fall volymmässigt ett segment, varför rekommendationen blir att anatomisk segmentell resektion bör utföras förutsatt att patientens leverfunktion tillåter detta.

9.2.2.1 Resektionstekniker

Den ursprungliga tekniken vid delning av levervävnad innebär att parenkymet successivt krossas mellan peanger (peang-crush), varvid större bindvävsförsedda kärl och gallvägar sparas och kan åtgärdas selektivt. Resektionstekniken måste medge en tillräckligt exakt dissektion så att tumören opereras bort med adekvat marginal. Samtidigt eftersträvas minsta möjliga blödning då denna faktor är associerad till utfall efter leverkirurgi.

Ett flertal tekniska hjälpmedel har utvecklats för att underlätta själva parenkymdelningen. Den mest använda metoden i Sverige är transektion med CUSA (cavitron ultrasonic surgical aspirator). Vävnaden slås sönder med ultraljud varvid levercellerna aspireras samtidigt som kärl och gallgångar sparas. Ett ”blodtomt” operationsfält ökar möjligheterna till en exakt dissektion. ”Stapling” av leverparenkymet har förts fram som ett alternativ och kan användas i vissa fall, men är inte lika exakt och fungerar sämre vid cirros/fibros. Stapleinstrument kan också användas vid delning av större kärl (portaven, leverven) och gallvägar.

I en Cochrane-analys av sju randomiserade kontrollerade studier (RCT) (198) jämfördes CUSA med peang-crush-teknik respektive hydrojet, och radiofrekvensdissektor (RFDS). Transfusions-behovet var lägre vid peang-crush än vid CUSA och hydrojet. Postoperativa komplikationer och perioperativ blödning var större vid RFDS än vid peang-crush-teknik. Det fanns ingen skillnad i dödlighet eller sjuklighet mellan de olika teknikerna.

9.2.2.2 Åtgärder för att minska blödning

Det är centralt att minimera den perioperativa blödningen vid leverresektion då blodförlust och blodtransfusion visats öka både postoperativ sjuklighet och dödlighet (199).

Med modern kirurgisk parenkymdelning har värdet av rutinmässig avstängning av blodcirkulationen till levern ifrågasatts. I en RCT som jämförde leverresektion med och utan avstängning av cirkulationen i ligament hepatoduodenale fanns inga signifikanta skillnader i intraoperativ blödning, transfusionsbehov eller postoperativa komplikationer (200). Pringle’s manöver är en metod för att minska blödningen i samband med delning av leverparenkymet (201), vilket innebär avstängning av blodcirkulationen i ligamentum hepatoduodenale. Det finns ett starkt stöd för att intermittent Pringle är en säker metod (202) som kan underlätta delning av leverparenkymet framför allt vid komplicerade resektioner på patienter med kronisk leversjukdom (203). Vid intermittent Pringle stängs vanligen inflödet under 15 minuter och följs sedan av 5 minuters reperfusion (200, 203, 204).

Hepatisk vaskulär exklusion (HVE) innebär att Pringle's manöver kombineras med ocklusion av vena cava inferior nedom och ovan levern (205). HVE har jämfört med enbart inflödesocklusion inte visats minska behovet av blodtransfusion, däremot är metoden förknippad med en ökad risk för hemodynamiska bieffekter som minskat cardiac output och en ökad systemisk vaskulär resistens (206). Risken för komplikationer medför att HVE endast bör utnyttjas för vissa ingrepp, till exempel vid levertumörer nära vena cava (205).

Den blödning som uppstår vid parenkymdelning är till stor del venös och delvis retrograd från vena cava inferior via levervener och är avhängig det centrala ventrycket (CVP) som bör hållas på en nivå < 5mm Hg. Det är en allmän uppfattning bland leverkirurger att det blöder mindre vid ett lågt CVP, och att detta även underlättar dissektionen. I tre randomiserade studier med totalt 117 patienter påverkades dock inte transfusionsbehovet signifikant (206) vid resektion med lågt CVP, å andra sidan ökade inte heller risken för perioperativa komplikationer.

Vid större resektionskirurgi mobiliseras levern rutinmässigt från diafragma. Härefter skapar man kontroll över leverns in- och utflödeskärl extrahepatiskt. Vid hemihepatektomi delas först tillförande artärgren, gallgång och portagren till den sida man resecerar. Vid stora tumörer, framför allt i höger leverlob, kan åtkomsten vara begränsad och levermobiliseringen innebära en ökad risk för okontrollerad blödning, ruptur av tumören/disseminering av cancerceller, och hemodynamisk instabilitet. En alternativ kirurgisk teknik för dessa fall är den så kallade "anterior approach" (207)och "liver hanging maneuver" (208). Tekniken innefattar en tidig fridissektion av en retrohepatisk tunnel på vena cava inferiors framvägg, genom vilken ett band dras igenom varefter levern lyfts från kärlet. Därefter delas parenkymet, in- och utflödeskärl delas, och slutligen mobiliseras tumörområdet. En randomiserad studie på patienter med HCC har rapporterat att "anterior approach" jämfört med konventionell teknik resulterade i mindre blödning och en signifikant förlängd långtidsöverlevnad, vilket talar för en minskad risk för perioperativ tumörcellsspridning (209). Hanging maneuver har rapporterats vara en värdefull teknik vid flera olika typer av anatomiska leverresektioner (185, 210).

9.2.3 Laparoskopisk teknik

Sedan den första leverresektionen med laparoskopisk teknik rapporterades 1992 har antalet laparoskopiskt utförda ingrepp ökat. En världsöversikt 2009 identifierade totalt 2 804 minimalinvasiva leverresektioner varav 725 (26 %) vid HCC (32). Av dessa var huvuddelen (65 %) begränsade resektioner i form av kilresektion, segmentektomi eller omfattande vänster leverlobs lateralsegment. Laparoskopisk leverresektion kräver stor erfarenhet inom både öppen och minimalinvasiv leverkirurgi och rekommenderas i första hand för små solitära lesioner, tumörstorlek < 5 cm lokaliserade perifert inom segment 2–6. Med ett strikt patienturval talar publicerade data för att laparoskopisk leverresektion vid HCC, med eller utan cirros, är en säker och väl genomförbar teknik med ett onkologiskt utfall jämförbart med öppen operation (211). Laparoskopisk leverresektion kan också kombineras med robotassisterad teknik (212).

9.2.4 Sjuklighet och dödlighet

Vid all leverkirurgi finns risk för komplikationer i form av blödning, galläckage och intraabdominell infektion. Frekvensen reoperation på grund av blödning är förhållandevis låg. Galläckage däremot förekommer i 4–12 % (200, 213). I vissa fall avstannar läckaget spontant och perkutant dränage räcker som enda åtgärd. Vid fortsatt läckage behöver gallvägarna avlastas endoskopiskt med endoprotes alternativt nasobiliärt dränage. I enstaka fall kan reoperation bli aktuellt för att lokalisera och åtgärda läckaget. Patienter med galläckage har en ökad risk för infektiösa komplikationer (213) varför tidig diagnos och dränering är av vikt. Nyttan av rutinmässigt dränage av bukhålan perioperativt har värderats i totalt 5 RCT med 465 patienter där man vid en Cochrane-analys inte fann några signifikanta skillnader i behovet av reoperation, postoperativt perkutant dränage eller vårdtid. En tendens till ökad risk för infektion fanns men inte heller här var skillnaden signifikant. I dagsläget finns ingen evidens för att rutinmässigt lägga dränage perioperativt (214). Viss vätskeansamling i resektionsområdet eller pleuravätska är vanligt postoperativt och behöver inte dräneras om patienten är kliniskt opåverkad.

Postoperativ leversvikt brukar anses föreligga om bilirubin är > 50 eller PK är > 1,6 på 5:e dagen efter operation. Hos en del patienter ses även ascites som kan behöva behandlas symtomatiskt med diuretika. Det är angeläget att tidigt identifiera och behandla eventuella infektioner då dessa annars kan aggravera en leversvikt. Sjukhusdödigheten vid resektionskirurgi för HCC är 5–10 % i större europeiska material (215, 216). I svenska leverregistret SweLiv är den 3 %. Bakomliggande leversjukdom ökar risken för postoperativ död.

9.2.5 Infektions- och trombosprofylax

Infektionsprofylax vid leverkirurgi ges som engångsdos preoperativt med preparat som täcker de vanligaste tarmpatogenerna. Användandet baseras på erfarenheter från andra typer av större kirurgi. Perioperativ blödning > 2 000 ml, ålder > 65 år och tarmskada vid operation ökar risken för postoperativ infektion vid leverkirurgi för HCC (217).

Patienter som genomgår leverresektion ges trombosprofylax i form av lågmolekylärt heparin, vanligen med start kvällen före operation. Kliniska erfarenheter talar inte för att detta ökar blödningsrisken peri- eller postoperativti. Huruvida behovet av trombosprofylax eller blödningsrisken vid behandling skiljer sig mellan patienter som genomgår resektion av HCC i en cirrotisk eller icke-cirrotisk lever är oklart, men blödningsrisken anses ökad vid portal hypertension med utveckling av esofagusvaricer (218).

9.2.6 Uppföljning

Uppföljning av patienter som opererats för HCC är motiverat om ett eventuellt återfall kan behandlas med ny operation, ablation, transplantation eller regional cytostatikabehandling.

Den ideala uppföljningstakten efter resektion eller ablation är inte fastställd. Ofta används dynamisk radiologisk uppföljning (DT eller MRT) var 6:e månad de första 2 åren och därefter glesas intervallen ut. Ett preoperativt förhöjt αFP som normaliseras efter behandling kan följas postoperativt som komplement till de radiologiska kontrollerna.

9.3 Lokalablation

9.3.1 Sammanfattning

- Lokalablativ behandling är ett samlingsbegrepp för behandlingar i levern med syfte att destruera tumör lokalt.
- Vanligast använda lokalablativa metoder är radiofrekvensablation (RFA) och mikrovågsablation (MWA).
- RFA är en väldokumenterad och etablerad behandling med få biverkningar vid tumörer < 3 cm.
- MWA behandlar tumörer med elektromagnetisk energi liksom RFA men med högre frekvens. Metoden har likartad behandlingseffekt som RFA men är mindre väl dokumenterad.
- Resektion erbjuder bättre möjlighet till långtidsöverlevnad än lokalablation.
- Patienter som inte bedöms tåla operation och har tumörer ≤ 3 cm bör erbjudas lokalablation med kurativt syfte.
- Transplantation eller resektion är förstahandsbehandling medan lokalablativ behandling är lämplig för patienter som inte tål omfattande kirurgi. Evidens: Måttlig. Rekommendation: Använd.

9.3.2 Bakgrund

Behandling av tumörer och metastaser i levern med lokalablativa tekniker har funnits i kliniskt bruk sedan 1980-talet. Principen är att *via* olika tekniker destruera tumören på plats. Lokalbehandling minimerar volymen frisk lever som tas bort. Nackdelarna är att risken för inkomplett tumördestruktion och lokalrecidiv är högre än för resektion samt att det finns en begränsning i hur stora tumörer som kan behandlas (3 cm). Lokalablativ behandling kan ofta göras perkutant vilket innebär att patienter som inte tål öppen kirurgi kan behandlas. Tidigt var lokalablation synonymt med radiofrekvensablation (RFA) eller alkoholinjektioner (PEIT). Över tid har det utvecklats flera olika tekniker med varierande vetenskapligt stöd för lokalablation och hur den appliceras till levertumören. För att nå bra långtidsresultat är kännedom om metoden, dess handhavande, patienturval samt uppföljning väl så viktigt som valet av metod.

9.3.3 Indikation

Behandling av en HCC-tumör < 3 cm med radiofrekvensablation eller mikrovågsablation är indicerat hos patienter där det finns ett kurativt syfte men där allmäntillståndet eller leverfunktionen hindrar annan kurativ behandling.

Behandling av HCC hos patienter som väntar på transplantation kan vara indicerat efter särskild bedömning och i samråd med en transplantationskirurg.

9.3.4 Kontraindikation

Generella kontraindikationer är i dag svåra att ge då olika tekniker har olika begränsningar och risker. Behandling av tumörer med närhet till leverhilus och centrala gallgångar ska inte göras på grund av risken för skador på gallgången. Behandling av ytligt belägna (subkapsulära) tumörer nära andra organ bör undvikas då det ökar risken för komplikationer.

9.3.5 Lokalablationsmetoder som i dag används och har vetenskapligt stöd

- RFA vid behandling av små HCC-tumörer (≤ 3 cm) är en etablerad behandling där evidensgraden är måttlig. MWA bygger på en liknande princip med värmebehandling av tumören. Evidensgraden är fortfarande låg.
- Alkoholinjektion (PEIT) har i praktiken ersatts av RFA/MWA.

9.3.5.1 Radiofrekvensablation (RFA)

Radiofrekvensablation innebär att tumören behandlas med högfrekvent växelström som ger en lokal uppvärmning av tumören och koagulationsnekros. Man strävar efter att uppnå en sluttemperatur på cirka 60 grader. Det finns i dag teknik för att använda flera nålar mot samma tumör för att få ett större ablationsområde. Nackdelar med metoden är begränsning av ablationsvolym och risk för inkomplett ablation i närhet av stora kärl på grund av kyleffekt. Behandling med RFA betraktas i dag som dokumenterad och etablerad (219-224). Ytterligare randomiserade studier mot obehandlade kontroller bedöms inte vara möjligt att genomföra.

9.3.5.2 Mikrovågsablation (MVA)

Tumören tillförs mikrovågor som ger både direkt destruktion av tumörvävnad och en värmespridning och koagulationsnekros. Fördelen med metoden är att lokal behandlingstiden är kort (enstaka minuter) men möjlighet till monitorering är sämre än vid RFA då man vanligen inte mäter sluttemperatur. Risken för kyleffekt och inkomplett ablation är mindre på grund av den direkta effekten på tumören men kan inte helt bortses ifrån. Användningsområde och begränsningar får i dag betraktas som likartade som för RFA (225-229).

9.3.5.3 Lokalablation med metoder som sällan används eller har lågt eller otillräckligt vetenskapligt stöd

Lokala alkoholinjektioner (PEIT) var den första lokalablativa behandlingen för HCC. PEIT kan användas som komplement till RFA- eller MWA-behandling.

Jämförande studier har visat att metoden är mindre effektiv än RFA (219, 222). Det finns ytterligare ett antal metoder för lokalablation i levern: kryoablation, irreversibel elektroporisation (IRE), laserablation, högintensivt fokuserat ultraljud (HIUF). Det vetenskapliga stödet för dessa metoder är otillräckligt. Metodernas användning är begränsade och bör ske inom ramen för vetenskapliga studier.

9.3.5.4 Lokal strålbehandling (SBRT – stereotactic body radiation therapy)

Yttre strålbehandling av HCC genomförs och finns dokumenterad. Metoden har begränsningar gällande tumörstorlek och behandlad lokal i levern samt strålningsinducerad toxicitet (230, 231).

9.3.6 Lokalablation kan utföras vid en transabdominell, laparoskopisk, öppen eller DT-ledd behandling

Lokalablation kan utföras vid öppen operation, laparoskopisk operation eller transabdominellt (perkutant) med ultraljudsledning eller DT-ledning. Samtliga tekniker får bedömas som säkra men har olika fördelar och nackdelar (75, 232, 233). Vilken väg som väljs för att behandla HCC-tumören beror dels på den lokala behandlingstraditionen, dels på den individuella bedömningen av patienten och tumörlokalisationen.

9.3.7 Kirurgi eller ablation?

Det har publicerats fler än 20 studier de senaste åren som studerar om lokalablation ger likvärdiga resultat som resektion, även av tidig HCC inom Milanokriterierna. Det finns även metaanalyser av dessa studier och sammantagen evidens i dag visar att resektion har bättre resultat för överlevnad, återfallsfri överlevnad och antal återfall (234-236). Resektion bör således väljas före ablation. Patienter som inte tål operation kan vara lämpliga för ablation.

9.3.7.1 Tumörspridning (”tumor seeding”)

Risken för tumörspridning finns vid lokalablativ behandling medan den angivna frekvensen varierar starkt mellan olika studier. Ablation av stick-kanalen minskar sannolikt risken för tumörspridning. I en metaanalys visas genomsnittlig tumörspridning i 0,61 % av fallen för RFA och 0,95 % för RFA kombinerat med biopsi (237). Sammantaget är tumörspridning vid ablation en realitet vilket bör tas med i bedömningen, speciellt om patienten är aktuell för senare transplantation.

9.3.7.2 Komplikationer

Det finns omfattande dokumentation för RFA, där man i mycket stora material (13 282 patienter; 10 år) från Japan visat en komplikationsfrekvens på 3,5 % och en dödlighet på 0,04 % vilket visar att RFA är en säker metod med få komplikationer

(238). Komplikationsfrekvensen rapporterad i nationella lever- och gallcancerregistret ligger på 19 %.

MWA är inte lika väl studerat, men komplikationsfrekvensen verkar ligga på en liknande nivå som för RFA (239).

9.3.7.3 Vanliga biverkningar efter lokalablation

De vanligaste biverkningar är lokal smärta och låggradig feber. Ett mer ovanligt tillstånd är post-ablationssyndrom med influensaliknande symtom. Det normala förloppet efter perkutan ablation är att patienten kan ha låggradig lokal smärta. Vid allmänpåverkan, feber och mer än låggradig buksmärta, bör allvarlig biverkan misstänkas. Tidiga komplikationer kan vara tarmperforation eller blödning medan abscess vanligen tar längre tid att utveckla.

9.3.8 Långtidsresultat

Det finns nu långtidsuppföljningar för kohorter behandlade med radiofrekvensablation. Resultaten visar stor spridning men risken för återfall är högre än vid resektion (240-242).

9.3.8.1 Behandling av återfall med lokal ablation.

Enstaka studier beskriver återfall efter tidigare ablation eller resektion där en ablation kan vara av värde för att förlänga överlevnaden.

9.3.9 Uppföljning efter ablation

Tidig uppföljning (2–4 veckor) efter ablation är att rekommendera för att upptäcka inkomplett ablation eller återfall. Om undersökningen görs tidigare än efter 2 veckor riskerar man en osäker bedömning då reaktiv hyperemi i området kan tolkas som inkomplett ablation. Efter den första kontrollen rekommenderas uppföljning med högst 6 månaders intervall de första 1–2 åren.

9.4 Levertransplantation (ltx) vid HCC

9.4.1 Sammanfattning och rekommendation

- Ltx vid begränsad HCC tumörbörda ger goda resultat.
- I Sverige används i dag UCSF-kriterierna (1 focus ≤ 6,5 cm; 2–3 foci ≤ 4,5 cm; total diameter ≤ 8 cm).
- Vid en resektabel singulär tumör hos en patient med välbevarad leverfunktion bör man bedöma risken för att patienten utvecklar en ny tumör. Leverresektion ger en jämförbar total 5-årsöverlevnad, men sämre återfallsfri överlevnad.
- Vid flera tumörer är risken för nya tumörer högre varför levertransplantation i regel är förstahandsalternativ.
- Vid en resekabel tumör hos en patient med radiologisk kärlinvasion är återfallsrisken hög vid ltx. Leverresektion kan dock fortfarande vara ett alternativ i vissa fall.

9.4.2 Ltx vid HCC och samtidig levercirros

Levertransplantation (ltx) är den behandlingsmetod som ger störst förutsättningar för överlevnad på mer än 5 år (243). Förutom att transplantation skapar maximala förutsättningar för radikalitet behandlas patientens underliggande leversjukdom. Detta leder i sin tur till minskad risk för både nya tumörer och annan cirrosrelaterad dödlighet. Graden av överlevnadsvinst är dock svårberäknad och kopplad till leversjukdomens svårighetsgrad, tumörens biologi och patientens allmäntillstånd, men även till organtillgång och komplikationer. Jämförande studier mellan olika behandlingsmetoder är få och randomiserade studier saknas helt. Resultaten efter ltx vid HCC måste också kunna vägas mot resultaten för övriga ltx-indikationer för att optimalt utnyttja tillgängliga organ, då dessa är en bristvara i större delen av världen. Sammanfattningsvis måste två frågor besvaras:

1. Är levertransplantation det bästa behandlingsalternativet för den enskilda patienten?
2. Är levertransplantation vid HCC försvarbart i förhållande till andra patienter?

Resultaten efter ltx för icke maligna patienter är en 5-års överlevnad cirka 75 % (244). Vissa grupper har dock en betydligt lägre 5-årsöverlevnad, exempelvis tidig retransplantation på grund av hepatit C-återfall. I Sverige har riktlinjen varit att endast erbjuda levertransplantation till patienter med en förväntad 5-årsöverlevnad över 50 %. Levertransplantation vid HCC rapporteras ge en relativ 3-årsöverlevnad på 85 % i Sverige, baserat på transplantationer utförda sedan 2008.

9.4.2.1 Urvalskriterier för transplantation

Internationellt är de kriterier som fått störst acceptans de s.k. Milanokriterierna (solitär tumör ≤ 5 cm alternativt ≤ 3 multipla tumörer med maxstorlek ≤ 3 cm) (245), med vilka man i prospektiva studier visat en 5-årsöverlevnad efter ltx

jämförbar med icke-maligna indikationer (246, 247), med en återfallsfrekvens under 25 % och en 5-årsöverlevnad väl över 50 %. Ltx vid HCC inom dessa kriterier är numera okontroversiellt vid cirrosrelaterad leverfunktionsnedsättning.

Av de utvidgade kriterierna är UCSF-kriterierna (1 tumör ≤ 6,5 cm; 2–3 tumörer ≤ 4,5 cm; total diameter ≤ 8 cm) bäst validerade i nuläget och har vid sidan av Milanokriterierna fått störst genomslag. Opublicerade nationella data talar också för att UCSF-kriterierna ger en överlevnad och återfallsfrekvens inom ovan beskrivna gränser och därmed kan rättfärdigas utifrån rådande förhållanden i Sverige.

Makrovaskulär invasion utgör en absolut kontraindikation för levertransplantation. Mikrovaskulär invasion kan adekvat påvisas först efter transplantation, men är också en kraftigt negativ prognostisk faktor. Downsizing av tumör, för att möjliggöra transplantation, studeras.

9.4.3 Resektion eller transplantation vid resekabel HCC

Hos en patient med HCC, cirros och god leverfunktion (Child-Pugh A, ingen portal hypertension), och där tumören är åtkomlig för resektionskirurgi, måste man väga för- och nackdelar mellan levertransplantation och leverresektion. Ju mindre tumörbörda och bättre leverfunktion, desto större anledning att välja resektion.

Fördelar med ltx:

- Ltx behandlar även den underliggande leversjukdomen.
- Ltx ger bättre förutsättningar för radikal tumörexcision (alt radikalitet).

Fördelar med leverresektion:

- Det är lägre risk för komplikationer i samband med själva operationen.
- Patienten slipper den immunsuppression som krävs vid ltx.
- Leverresektion är mer lättillgängligt och går att planera. ”Intention-to-treat”-analyser visar minskade fördelar med transplantation ju längre väntetiden blir.
- Leverresektion sparar organ vilket är positivt för andra patientgrupper på väntelistan.
- Vid återfall efter resektion kan ”salvage”-levertransplantation vara möjlig.

Femårsöverlevnaden efter resektionskirurgi är så bra att ltx är kontroversiellt i dessa fall. De jämförande studier som finns har dock stora felkällor. En nyligen gjord litteraturgenomgång (248) tyder på något bättre resultat efter ltx, men analysen baseras återigen på heterogena material. Båda behandlingsalternativen kan ge likartad total 5-årsöverlevnad, men leverresektion tycks ge lägre tumörfri 5-årsöverlevnad. Det är inte visat om detta även återspeglar en lägre 10-årsöverlevnad. I ltx-gruppen finns en inte obetydlig sen dödlighet, bland annat till följd av den immunsuppressiva behandlingen.

Vårdprogrammet förordar individuella bedömningar vid en multidisciplinär konferens.

9.4.4 Ltx vid HCC utan samtidig levercirros

Ltx kan användas vid HCC som ”salvage” efter en tidigare kurativt syftande behandling.

9.4.5 Uppföljning och behandling vid återfall efter levertransplantation hos patienter med HCC

Alla patienter som genomgår ltx ingår i ett uppföljningsprogram. I ett nationellt material inträffade 90 % av återfallen inom de tre första åren. Vanligaste lokalisationen är levern, följt av lungor och skelett. Det finns inga evidensbaserade rekommendationer för hur uppföljningsprogrammen ska se ut, men i praktiken görs radiologiska kontroller och monitorering av alfa fetoprotein. Nyttan med uppföljningsprogram i form av överlevnadsvinst är inte visad. Det finns ingen indikation för retransplantation vid återfall efter ltx, men annan behandling kan övervägas. För att möjliggöra jämförelse av återfall mellan olika kurativa behandlingar bör radiologisk evaluering ske efter 2 år, vilket registreras i nationellt register (SweLiv).

9.4.6 Ltx vid HCC med levande donator (ldtx)

Vid transplantation med en levande donator förändras förutsättningarna för patienter med HCC, då hänsyn flyttas från andra patienter på väntelistan till riskerna för donatorn gentemot nyttan för patienten. Inom transplantationsvärlden finns dock konsensus om att indikationerna för transplantation med en levande donator bör vara desamma som med en avliden, vilket säkerställer att risken för donatorn balanseras mot nyttan.

Transplantation med en levande donator kan vara attraktivt för patienter med HCC, med tanke på risken för tumörprogression under väntetiden. Ur prognostisk synvinkel kan det dock vara värdefullt med en viss observationsperiod för att välja bort tumörer med aggressiv eller metastaserande biologi, där transplantation inte botar. Det finns inga randomiserade studier som jämför resultaten vid ltx och ldtx för patienter med HCC, men rapporter om en ökad återfallsrisk vid ldtx finns (249) liksom studier som inte påvisar någon skillnad i överlevnad (250).

9.4.7 Neoadjuvant behandling vid HCC inför ltx samt ”downstaging”

- Neoadjuvant tumörbehandling på HCC-patienter som väntar på ltx har på senare år införts på många håll för att hämma tumörtillväxten och därmed minska risken för tumörprogression och ”drop-out” från väntelistan. Evidens: Begränsad. Rekommendation: Använd förmodligen.

- Neoadjuvant behandling kan minska risken för tumöråterfall efter ltx och därmed öka långtids-överlevnaden. Evidens: Otillräcklig.

- I neoadjuvant syfte, ”bridge-to-transplantation”, används kemoembolisering (TACE), radioembolisering (SIRT) eller ablation. Resektion kan användas i samma syfte, men än så länge är det oklart hur resulterande histopatologisk information ska användas. Utvärdering av behandlingarna är problematisk av flera anledningar: Ett enhetligt sätt att mäta behandlingseffekten vid HCC saknas. Radiologi undervärderar ofta mängden kvarvarande viabel tumör efter behandling jämfört med histopatologi (251-254). Andelen tumörnekros efter behandling inför ltx varierar både mellan olika behandlingar och mellan studier (251-253, 255, 256)och bortfall från väntelistan, s.k. ”drop-out-frekvens”, varierar (3–46 %) (251, 257) och påverkas av bland annat väntetid, tumörstadium och samsjuklighet/leverfunktion. Tumörfaktorer som associerats med ökad drop-out-risk är högt AFP, tumörstorlek och tumörprogress sista halvåret. (258).
- Downstaging för att möjliggöra transplantation studeras i ett protokoll.

Fyra kontrollerade, icke-randomiserade studier inom Milanokriterierna kunde inte påvisa någon signifikant skillnad i total överlevnad, eller tumörfri överlevnad, efter TACE inför ltx jämfört med enbart ltx (259-262). Någon överlevnadsskillnad kunde inte heller påvisas i studier mellan förbehandlade och icke-behandlade grupper med olika typer av HCC-behandling inför ltx (253, 263). Goda resultat efter TACE inför ltx har dock redovisats i okontrollerade fallserier inom Milanokriterierna (264-266).

Sammanfattningsvis är det vetenskapliga underlaget otillräckligt när det gäller neoadjuvant behandling av HCC i väntan på ltx.

En signifikant ökning av tumörfri överlevnad har visats i subgrupper av patienter som svarat på behandling med ”downstaging” (261) samt hos patienter pT2 och pT3 som jämförts med en oklart definierad kontrollgrupp (254). Neoadjuvant behandling inför ltx används dock rutinmässigt på många centra för att förhindra tumörprogression och ”drop-out” från väntelistan. Praxis i Sverige är att TACE eller RFA erbjuds inför levertransplantation, vid förväntad väntetid på 3 månader eller mer, vid god leverfunktion och då tumörbörda riskerar att exkludera patient från levertransplantation vid progress. Tumörer som inte håller sig inom UCSF-kriterierna från början accepteras inte rutinmässigt, men diskuteras vid en multidisciplinär konferens, och kan accepteras efter eventuell framgångsrik downstaging.

Då en patient accepterats för levertransplantation och sätts upp på väntelistan bör man fortsätta att regelbundet övervaka tumörutbredningen (var 3:e månad).

Downstaging med TACE, ev i kombination med annan antitumoral behandling, för att minska tumörutbredningen ner till transplantabel storlek, för att sedan kunna genomföra ltx praktiseras. Några studier på patienter, ursprungligen utom Milanokriterierna men inom efter ”downstaging”, har rapporterat goda

korttidsresultat (262, 265) ”Intention-to-treat” var dock låg med 17/76 respektive 16/30 transplanterade, och både kontrollgrupper och långtidsuppföljning saknades. Långtidsresultat efter multimodal antitumörbehandling och ltx är omdiskuterat och vissa menar att lyckad ”downstaging” inte alls är lika med god långtidsprognos (260). I Sverige skall downstaging studeras i ett protokoll, för att utvärdera om det kan motiveras.

9.4.8 Evidens och rekommendationer för neoadjuvant behandling vid ltx

- Neoadjuvant behandling minskar andelen ”drop-outs” från väntelistan.
  Evidens: Begränsad. Rekommendation: Använd förmodligen.
- Neoadjuvant behandling minskar risken för tumöråterfall efter transplantation och ökar därmed långtidsöverlevnaden.
  Evidens: Otillräcklig. Rekommendation: Använd förmodligen inte.

9.4.9 Adjuvant behandling och immunsuppression efter levertransplantation för HCC

För att minska risken för tumöråterfall efter levertransplantation för HCC har adjuvant systemisk behandling med cytostatika, oftast doxorubicin, prövats. Det finns två prospektiva randomiserade studier med doxorubicin, en från Österrike (267) och en från Skandinavien (268). Ingen av studierna visade att adjuvant behandling ökade överlevnaden. Det finns ännu inga publicerade studier där sorafenib studerats som adjuvant behandling efter levertransplantation för HCC.

Det är ofullständigt studerat om cancerrisken och återfall efter Ltx påverkas av olika immunsuppressiva (IS-) protokoll. Sirolimus och everolimus tillhör en klass av IS-preparat, s.k. ”mammalian targets of rapamycin”-inhibitorer (mTOR-inhibitorer), som också besitter tumörhämmande mekanismer bla via anti-angiogenes via blockering av VEGF. I tumörer kan mTOR-signalvägen för celltillväxt och överlevnad vara aktiverad, vilket skulle kunna förklara en antitumoral tumöreffekt av dessa preparat (269-271). I en registerstudie med 2 491 patienter transplanterade för HCC visades att patienter som fick sirolimus hade en förbättrad överlevnad jämfört med patienter med sirolimusfri IS. Man konkluderade att sirolimus har en unik effekt mot tumöråterfall efter levertransplantation för HCC (272). Resultat av SILVER-studien, en prospektiv randomiserad öppen multicenterstudie där man jämför immunsuppression som innehåller sirolimus med sådan som innehåller calcineurin (n = 528), kan förväntas ändra evidensgraderingen. (273).

9.4.10 Evidens och rekommendationer för adjuvant behandling vid ltx

- Adjuvant behandling med doxorubicin för att minska risken för tumöråterfall efter levertransplantation för HCC. Evidens: Hög. Rekommendation: Använd inte.
- Sirolimusbaserad immunsuppression för att minska risken för tumöråterfall efter levertransplantation för HCC. Evidens: Otillräcklig. Rekommendation: Saknas.

9.4.11 Omvårdnadsaspekter vid levertransplantation

Patienter kan känna både glädje och förväntan inför levertransplantation, men också sorg och rädsla för det okända (274). Den första tiden efter levertransplantation präglas av fysiska symtom och begränsningar. Det som bekymrar patienterna mest är smärta, utmattning, nedsatt aptit och viktnedgång. De känner sig orkeslösa och upplever en brist på energi. (275). Smärtlokalisationen är främst fötter eller tår, armar, händer eller fingrar, rygg, nacke och axlar. (276).

En svensk studie visar att 14 % av de levertransplanterade patienterna drabbas av ångest och depression (277). Många känner sig hjälplösa med förlust av självständighet och kontroll och oförmögna att ta och verkställa beslut (274). Det kan upplevas som stressande att lämna transplantationsenheten för att bli flyttad till sitt hemsjukhus eller det egna hemmet. Det är viktigt att patienten är involverad i planeringen inför utskrivning eller överföring mellan olika vårdinstanser.

Nyckelfaktorer som driver rehabiliteringen från beroende av sjukvård är personlighet, individuella mål och motivation, samt professionellt stöd från aktuella vårdare (278). En framgångsfaktor för livskvalitet efter levertransplantation är att ha ett arbete att återgå till. Upplevelser av förändring av den egna identiteten förekommer också under processen från att leva med livshotande leversjukdom till att vara transplanterad och patienten kan behöva stöd från såväl socialt som professionellt kontaktnät för att kunna hantera dessa känslor (274, 277).

Behovet av stöd från familjemedlemmar är viktigt för livskvaliteten efter transplantation. I de fall där patienten saknar socialt stöd i den postoperativa processen är det viktigt att de erbjuds professionellt stöd (277). Känslan av mening och begriplighet är påverkad under de tre första månaderna efter levertransplantationen. Patienten har därför behov av individuellt anpassat mentalt stöd. Även efter sex månader påverkas känslan av begriplighet för patienterna i samband med att kraven från familj, vänner, arbetslivet och samhället ökar (275).

En inte oviktig aspekt är den stora tacksamhet som patienter ofta uttrycker över att ha blivit bedömd som lämplig att genomgå transplantation och att genom någon annans olycka ha fått förmånen att erbjudas ett nytt organ. Det är viktigt att hjälpa patienten att legitimera negativa känslor inför såväl hälso- och sjukvården som de stora påfrestningar det innebär att vara leversjuk och bli levertransplanterad (274). Det kan finnas behov av undervisning, postoperativ uppföljning och bekräftelse på förmågan att hantera situationen på egen hand. Vårdpersonalen har en viktig roll att fylla genom att stödja och underlätta för dem att uppnå hälsa. Patientundervisning och mentalt och socialt stöd kan påbörjas i små grupper efter utskrivning (275).

Återhämtning efter levertransplantation är en pågående process och patienterna behöver stöd och uppföljning åtminstone upp till 12 månader efter transplantationen. (274).

Risken för rejektion finns hela tiden i patientens medvetande och ger en känsla av ofrihet. Det har beskrivits som ett osynligt och/eller dödligt hot. Patienter har beskrivit att de hade svårt att lita på sitt eget omdöme, och de bedömde sitt välbefinnande utifrån resultatet av provtagningarna.

9.5 Transarteriell lokoregional behandling

9.5.1 Sammanfattning och rekommendationer

- Palliativ behandling med konventionell TACE (cTACE, dvs doxurubicin i lipiodol följt av embolisering) förlänger överlevnaden jämfört med symptomatisk behandling för patienter utan extrahepatisk tumörspridning, med gott allmäntillstånd (ECOG 0) och god leverfunktion (Child-Pugh A) Evidens enligt GRADE: Måttligt stark. Rekommendation: Använd

- DEB-TACE ger jämförbar överlevnad som cTACE, men lägre systemisk koncentration av doxorubicin, samt lägre frekvens postemboliseringssyndrom och transaminasstegring.
- TAI ger jämförbar överlevnad som TACE, men det saknas randomiserade studier mot symtomatisk behandling.
- Randomiserade studier mellan SIRT och TACE pågår. Tillgängliga data talar för att SIRT kan användas som alternativ till TACE, kanske också vid mer avancerade tumörer.

HCC kan behandlas endovaskulärt med radiologisk interventionell teknik. Genom punktion av arteria femoralis communis och med hjälp av ledare införs en kateter i arteria hepatica och fram till den eller de artärgrenar som försörjer tumören. Cytostatika (vanligen doxorubicin) eller radioaktiva mikrosfärer (yttrium) kan *via* katetern deponeras direkt in i tumören. Man kan därmed uppnå högre cytostatikakoncentration i tumören än vad som är möjligt vid systemisk behandling alternativt åstadkomma en högre lokal stråldos än vid extern strålbehandling, då de systemiska biverkningarna respektive stråldosen till levern blir mindre.

Transarteriell intrahepatisk cytostatikainfusion är en behandlingsmetod som använts i flera decennier och lokala traditioner har utvecklats så att den exakta tekniken (såsom behandlingsfrekvens, cytostatikaval och dos, selektivitet vid cytostatikaadministration, användande av avslutande embolisering och emboliseringsmaterial) skiljer sig mer eller mindre från sjukhus till sjukhus, vilket gör det svårt att jämföra behandlingsresultaten.

Cytostatikainfusionen avslutas ofta med embolisering med spongostan (279) eller nedbrytningsbara(280) eller permanenta(281) partiklar. Intraarteriell cytostatikainfusion utan sådan embolisering kallas oftast ”transarteriell kemoinfusion” (TAI), medan cytostatikainfusion med avslutande embolisering

kallas ”transarteriell kemoembolisering” (TACE)(279). Det förekommer emellertid att begreppet TACE används i litteraturen när TAI avses.

Embolisering med radioaktiva mikrosfärer kallas ”selective internal radiation therapy” (SIRT).

9.5.2 Kemoinfusion och kemoembolisering

9.5.2.1 Transarteriell kemoinfusion (TAI)

Det finns inga randomiserade studier där TAI jämförts med symtomatisk behandling, varför det vetenskapliga underlaget för TAI är begränsat. Två randomiserade studier visar dock ingen skillnad i tumörrespons(282) eller överlevnad (282, 283) mellan TAI och TACE. En teoretisk fördel med TAI är att syrebristen i tumören blir mindre, varför angiogenesen inte stimuleras lika kraftigt (284). Vid TAI ges ofta fler infusioner och med kortare intervall än vid TACE. Indikationerna och kontraindikationerna är desamma (se tabell 13).

9.5.2.2 Transarteriell kemoembolisering (TACE)

Två randomiserade studier(279) har visat en överlevnadsvinst av TACE på patienter med intermediär HCC, leverfunktion motsvarande Child-Pugh A och gott allmäntillstånd (ECOG 0)((279, 285). Effekten på överlevnad har ifrågasatts i en Cochrane review av 9 studier (från 1990 -2008)(286).

9.5.2.3 Procedur vid konventionell TACE (cTACE) och TAI

Cytostatika blandas till en emulsion med lipiodol (ett oljebaserat jodkontrastmedel) och administreras genom katetern, vars spets antingen är placerad superselektivt (i den eller de artärgrenar som försörjer tumören) eller mer centralt (i höger eller vänster leverartär beroende på i vilken lob tumören sitter). Superselektiv administration spar på omkringliggande levervävnad, medan central administration även uppnår effekt på små satellittumörer. Det finns inga studier som jämför metoderna, men båda har god antitumoral effekt (287).

Flera olika cytostatika används enskilt eller i kombination (288) men vanligast är doxorubicin. Det är inte fastställt vilken dos doxorubicin som är optimal, (289, 290) eller hur många gånger och med vilka intervall behandlingen bör upprepas. Vanligen upprepas dock behandlingen i intervall på 1-3 månader så länge den har effekt och det är tekniskt möjligt. Tumörresponsen utvärderas med datortomografi eller magnetisk resonanstomografi med intravenöst kontrastmedel i artärfas, tidigast en månad efter given behandling.

9.5.2.4 Drug eluting bead-TACE (DEB-TACE)

Drug eluting beads (”pärlor”) är en ny administreringsform där doxorubicin är bundet till mikrosfärer (DEB-TACE) i stället för att blandas med lipiodol. Metoden

har fördelen av att vara mer standardiserad än cTACE (291), varför man kan jämföra resultat från olika centra eftersom den är mindre procedurberoende (292). Frisättningen av doxorubicin till systemkretsloppet blir också lägre än vid cTACE (293), och tumörens vaskularisering kan mätas med datortomografi efter behandling eftersom det röntgentäta lipiodol inte används. Nackdelen är att DEB-TACE är dyrare än cTACE. I ett konsensusdokument rekommenderar man att använda små beads (100-300 µm), embolisera superselektivt till stas och upprepa behandlingen om den har effekt (291).

Det finns en randomiserad studie (n=209) som jämför cTACE och DEB-TACE (287). Där konstaterar man samma överlevnad för behandlingsmetoderna. Hos en subgrupp med mer avancerad sjukdom (Child-Pugh B, ECOG 1, bilobär sjukdom eller återfall) var tumörresponsen högre för dem som behandlats med DEB-TACE men överlevnaden skilde sig inte. Två retrospektiva studier (n= 129 resp. n=44) har visat bättre överlevnad hos pat som behandlats med DEB-TACE än hos de som behandlats med cTACE (294, 295), men båda dessa studier har korta uppföljningstider och man har helt eller delvis använt olika cytostatika. En metaanalys av 7 studier och totalt 693 patienter visar samma tumörrespons för DEB-TACE och cTACE. Den övergående transaminasstegringen som ofta ses i samband med TACE (och antas bero på ischemisk påverkan) är lägre vid DEB-TACE än vid cTACE (287, 296, 297).

9.5.2.5 Biverkningar

Biverkningar av TACE, särskilt s.k. postemboliseringsssyndrom med feber, buksmärta och illamående, är vanliga men övergående och behandlingsbara. Allvarliga biverkningar är associerade med mer avancerad leversjukdom (Child-Pugh B-C), men också med tumörens lokalisation (central tumör med risk för bla gallvägskomplikation) eller stor tumörvolym (större risk för nekros med abscedering). DEB-TACE ger färre biverkningar än med cTACE (287).

9.5.3 Kombination av TACE och ablativa behandlingar

TACE kan kombineras med andra lokoregionala behandlingar. Flera mindre studier har visat förbättrad överlevnad vid kombinationsbehandling.(298-301). Det kan därför vara aktuellt att kombinera TACE med ultraljudsledd ablativ behandling, fr.a. på tumörer som överstiger vanliga gränser för ablativ behandling (>3 cm) (302, 303). Dock saknas större randomiserade studier, varför denna behandling inte rekommenderas rutinmässigt.

Tabell 13. Indikationer och kontraindikationer för TACE, TAI och SIRT (adapterat efter internationella riktlinjer(21))

Indikationer	Intermediär HCC (utanför kriterierna för kirurgi eller lokalablativ behandling, och med avsaknad av metastasering eller intrahepatisk vaskulär invasion).
Absoluta kontraindikationer	• Dekompenserad cirros (Child-Pugh B ≥8) • Ikterus (bilirubin >53 mikromol/L) • Hepatisk encefalopati • Refraktär ascites • Hepatorenalt syndrom • Extensiv tumörbörda omfattande ≥50 % av levervolymen • Kraftigt reducerat portablodflöde (portatrombos eller hepatofugalt flöde) • Stora patologiska shuntar • Allmäntillstånd (ECOG) >2)
Relativa kontraindikationer	• Tumörstorlek ≥10 cm • Aktiv kardiovaskulär sjukdom • Njurinsufficiens (kreatininclearance <30 ml/min) • Avancerad lungsjukdom • Obehandlade varicer med hög blödningsrisk • Allmäntillstånd (ECOG) 1-2

Kommentar till tabell 13: I klinisk praxis används TACE ofta även vid Child-Pugh B 7 poäng och ECOG 1-2. Det saknas evidens för att detta ökar överlevnaden jämfört med symtomatisk behandling. Det saknas också jämförande studier mellan TACE och systemisk behandling (sorafenib) och studier på enbart symtomatisk behandling, på denna patientgrupp.

9.5.4 Radioembolisering (SIRT)

Embolisering med radioaktiva mikrosfärer (selective internal radiation therapy, förkortat SIRT) är en teknik som utvecklats relativt nyligen, vilket gör den vetenskapliga dokumentationen begränsad. Det finns inga randomiserade studier men de kohortstudier och komparativa studier som finns visar att SIRT är en säker och effektiv behandling fr.a. av patienter med Child-Pugh A (304, 305), även om de har portatrombos (304-308).

Det finns två typer av mikrosfärer på marknaden; glasmikrosfärer och resinmikrosfärer. En metaanalys av de vetenskapliga artiklar som publicerades mellan 1986 och 2009 påvisar bättre respons hos HCC-patienter vid behandling med resinmikrosfärer (306).

9.5.4.1 Procedur vid SIRT

Vid en första angiografi stänger man extrahepatiska artärgrenar med coils om det föreligger risk för over-flow och därmed felaktig deponering och injicerar därefter en icke aktiv radioaktivt märkt substans vars fördelning och eventuell shuntning därefter bedöms med SPECT/DT. Vid behandlingstillfället emboliseras de individuellt doserade SIR-sfärerna med kateterspetsen på samma plats varefter en ny SPECT/CT genomförs för att visa distributionen av radioaktivitet.

9.5.4.2 Biverkningar

Risken för levertoxicitet (s.k. radioembolization induced liver disease, REILD) i samband med SIRT ökar med ökande bilirubinvärde (307) och med ökande stråldos(307, 308). Något gränsvärde är inte fastställt.

9.5.4.3 TACE eller SIRT?

SIRT kan erbjudas som ett alternativ till TACE (304, 309-312). Metoderna har likvärdig effekt (313, 314) och ger samma överlevnad, men SIRT ger mindre uttalat postemboliseringsyndrom (311-313).

9.5.5 Downstaging och downsizing

Både TACE (315, 316) och SIRT (315, 317) används för downstaging eller downsizing inför resektionskirurgi och levertransplantation. En retrospektiv studie visar bättre tumörrespons och överlevnad hos patienter som behandlats med SIRT innan transplantation än hos dem som behandlats med TACE (315).

När det gäller effekten av preoperativ TACE finns det inga entydiga data. Enligt 2 randomiserade (318, 319) och 2 retrospektiva studier (316, 320) ger preoperativ TACE ökad överlevnad hos patienter som sedan transplanteras medan en metaanalys av 4 randomiserade och 17 andra studier inte visar någon påverkan på överlevnaden (321). Denna meta-analys innefattar studier från 1993 till 2009 med äldre och ofta för små patientmaterial för att kunna påvisa någon effekt (underpowered).

9.5.6 Omvårdnad vid TACE-behandling

Patienten kan drabbas av s.k. postembolisations-syndrom och biverkningarna kan vara akuta (smärta, illamående, kräkning, infektion och blödning från punktionsstället) och fördröjda (smärta, p.g.a. irritation från leverkapsel eller tumörnekros, illamående, fatigue, feber och diarré). De senare kan vara i en, upptill tre veckor. Patienten övervakas i allmänhet på sjukhus ett dygn efter behandlingen och bör informeras om symtomen vid utskrivningen samt instrueras att söka sjukvård vid långdragen feber eller stark smärta. Oftast klingar symtomen av inom en vecka (322, 323).

10. SYSTEMISK BEHANDLING VID AVANCERAD SJUKDOM

10.1 Sammanfattning och rekommendationer för konventionell cytostatikabehandling

Kunskapsunderlaget för att behandla HCC med cytostatika visar att avancerad HCC är svårpåverkbar med denna behandling. Några jämförande studier visar en överlevnadsvinst med cytostatikabehandling, men den optimala regimen kan inte definieras. Sammantaget bedöms att patienter med avancerad HCC inte har säker nytta av systemisk cytostatikabehandling, som därför endast kan rekommenderas inom ramen för kliniska studier. Evidens: Låg. Rekommendation: Använd inte.

10.2 Sammanfattning och rekommendation för målinriktade läkemedel (TD)

Terapisituation: Avancerad HCC, inte tillgänglig för lokalbehandling, hos patient i gott allmäntillstånd (ECOG 0–1) med god organfunktion och leverfunktionsstatus Child-Pugh A utan tidigare systembehandling.

Behandling 1: Sorafenib 400 mg x 2 po kontinuerligt till progress eller intolerans. Evidens: Hög. Rekommendation: Använd.vinsterna är små.

Behandling 2: Sorafenib i kombination med andra läkemedel eller andra TD som singel- eller kombinationsbehandling. Evidens: Låg. Rekommendation: Använd inte.

10.3 Konventionell cytostatikabehandling och hormonell behandling

Studier av systemisk cytostatikabehandling och hormonellt aktiva medel vid HCC är associerad med låg andel objektiva tumörrespomissionser och små eller obefintliga överlevnadsvinster. Tumörerna är ofta resistenta mot kemoterapi/cytostatika på grund av uttryck av MDR-1- genen (multidrug resistence gene) (324).

10.4 Målinriktade läkemedel

Med ökad kunskap om den cellulära patofysiologin vid HCC har man sett möjligheten att kunna påverka sjukdomen med målinriktade cancerläkemedel (TD av eng. ”targeted drugs”). Detta då tumörcellerna är mer aktiva i flera av de signalvägar som nu är åtkomliga med blockerande läkemedel (325-327). I detta avsnitt beskrivs och tolkas de studier som redovisats för TD vid avancerad HCC och som är relevanta för behandlingsrekommendationer i rutinsjukvård.

10.4.1 Kliniska studier av sorafenib vid avancerad HCC

Ett stort antal kliniska studier har gjorts eller pågår för att belysa TD:s effekter vid avancerad HCC (325, 326).

10.4.1.1 Prospektiva randomiserade kliniska studier

a. Sorafenib mot placebo

Sorafenibs effekt på HCC dokumenterades i två stora randomiserade studier, dels en europeisk-australiensk (SHARP), och dels en asiatisk (n=226). I SHARP-studien (dubbelblind placebokontrollerad) randomiserades 602 patienter med avancerad HCC, till kontinuerlig behandling med sorafenib (Nexavar®; 400 mg x 2) eller placebo (328). Tumörerna var inte tillgängliga för tex kemoembolisering, och hälften av patientena hade extrahepatiskt tumörengagemang. Leverfunktionen var välkompenserad (Child-Pugh A),. Primär slutmätpunkt var totalöverlevnad. Tumören mättes med DT var 6:e vecka. Deltagarna fick inte gå över från placebo till sorafenib. Behandlingen pågick till radiologisk och symtomatisk progress eller intolerans. Medianbehandlingstiden med sorafenib var 5,3 månader. Sorafenib gav 3 månader längre medianöverlevnad (10,7 mot 7,9 månader; HR 0,69) och en 1-årsöverlevnad på 44 % jämfört med 33 % för placebogruppen. Tiden till radiologisk progress var också längre för sorafenib än för placebo (5,5 mot 2,8 månader; HR 0,58) som dock inte följdes av kortare tid till symtomatisk progress och i båda behandlingsgrupperna var andelen objektiva tumörresponser mycket låg (2 mot 1 %). Subgruppsanalys indikerade nytta av sorafenib i alla prognosgrupper. Biverkningarna var mestadels av grad 1–2 och välkända för sorafenib. Biverkningar var viktnedgång, hand-fotsyndrom och diarré.

b) Sorafenib plus doxorubicin mot doxorubicin

I en preliminärt rapporterad studie (n = 96) randomiserades patienter med avancerad HCC, Child-Pugh A och gott allmäntillstånd utan tidigare systembehandling till doxorubicin kombinerat med sorafenib eller till enbart doxorubicin. Medianöverlevnaden var 13,8 mot 6,5 månader (P = 0,013) (329).

Slutsatser

Effekten av sorafenib vid avancerad HCC som inte går att behandla lokalt har studerats i två välgjorda randomiserade studier som påvisat en cirka 30 % förbättrad överlevnad jämfört med placebo. Det motsvarar en förlängning av medianöverlevnaden på 2–3 månader. De behandlingsrelaterade biverkningarna bedöms acceptabla. Även om behandlingen inte leder till symtomförbättring bedöms effekten i avsaknad av annan evidensbaserad systembehandling kliniskt relevant och kan därför rekommenderas för rutinsjukvården (330).

Några få patienter med Child-Pugh B inkluderades i de randomiserade studierna men det finns inga säkra slutsatser av effekt och säkerhet i denna sämre funktionsgrupp. Fas 2-studier med singelbehandling med sorafenib visar att Child-Pugh B-patienters överlevnad är minst halverad jämfört med dem med Child-Pugh A. Sammantaget är stödet otillräckligt för rutinmässig sorafenibbehandling av HCC-

patienter med leverfunktionsstatus Child B (331, 332), även om det används i selekterade fall (NCCN, Hepatobiliary cancers 2010).

10.4.2 Omvårdnad vid behandling med Sorafenib (Nexavar®)

Indikationen för sorafenib innefattar bedömning av patientens allmäntillstånd, vilket ställer krav på omvårdnaden, för att dokumentera och bedöma vad som är relaterat till biverkningar av insatt behandling. Under de första sex behandlingsveckorna går patienten hos kontaktsjuksköterska för monitorering av symtom/biverkningar enligt "Common Terminology Criteria for Adverse Events" (CTCAE-skala). Därefter sker uppföljning utifrån patientens individuella behov. Vid svåra problem kan det bli aktuellt med dosuppehåll eller minskad dos av Sorafenib (333, 334).

Även om de behandlingsrelaterade biverkningarna i de flesta studier bedöms som acceptabla kan de påverka patientens livskvalitet. Patienter som behandlas med Sorafenib kan rapportera försämrad fysisk, funktionell och emotionell livskvalitet (335, 336). Fatigue, diarré och hand-fot-hudreaktion är vanliga besvär och det är viktigt att patienten har täta kontakter med sjuksköterska för att tidigt upptäcka biverkningar och förhindra försämring av livskvaliteten. Fatigue är en svår biverkan och ibland är det svårt att veta om fatigue orsakas av cancern eller medicineringen. Det är den vanligaste biverkan som gör att patienter permanent avslutar sin behandling med Sorafenib(335).

Om patienten har diarréer i samband med feber och buksmärtor måste annan orsak uteslutas. Uppmana till intag av rikligt med dryck samt ge kostråd om bra mat vid diarré. Probiotika har använts men än finns inte tillräckligt med evidens för att rekommendera det (337). Be patienten notera diarréfrekvens i dagbok och bedöma avföringens konstistens enligt Bristolskalan (http//www.region.se Bristolskala). Överväg bulkmedel och/eller morfinpreparat mot diarréer. Ibland behöver förlusterna kompenseras med intravenös vätska (333, 334).

Hand-fot-hudreaktion (HFSR) innebär torr hud, hudsprickor, keratos, domning, stickning, smärta, blåsor, flagande/fjällande hud och svårighet att gå. Förebygg problem med information om god hygien och noggrann smörjning av händer och fötter samt att patienten motiveras att rapportera biverkningar. Många råd finns angående bekväma skor, vadderade strumpor, att avlasta ömma punkter med t.ex. gelinlägg, fotbad, använda oparfymerade produkter samt undvika friktion och varmt vatten. Patienten bör uppmanas att redan från början använda salvor med urea och salicylsyra. Vid hudproblem kan dessa salvor kompletteras med smärtlindrande hudsalvor och/eller avkylande aftersun lotion. Utslag på skalpen kan förekomma med en brännande känsla och klåda. Råden är att patienten bör använda mjällschampo, inte klia och behandla med antihistamin vid behov. Remittera till fotvård vid behov. Vid allvarlig HFSR krävs ett aktivt handlande, inklusive uppehåll eller dosminskning av Sorafenib (333, 334, 338, 339).

Patienten uppmanas till god munhygien och att använda mjuka tandborstar. Förändrad smak kan uppträda, men är svårt att mäta då det är en subjektiv upplevelse. Aptitlöshet beskrivs som en biverkan som ofta rapporteras. Det kan bero på medicineringen eller tumörsituationen (335). Munstatus bedöms med skattningsinstrumentet "Revised Oral Assessment Guide" (ROAG)

(http//www.vardhandboken.se). Vid identifierad mucosit kan milda problem hanteras med munsköljmedel (utan alkohol), fuktgel (glöm inte läppar) och dietinterventioner såsom glasspinnar, flytande eller mjuk kost. Smärtstillande kan ibland behövas.

Blodtryckskontroller ska ske en gång per vecka de första veckorna då det är risk för hypertoni. Blodtrycksmedicinering kan bli aktuellt (334).

11. EGENVÅRD

11.1 Sammanfattning

- Alla patienter med misstänkt eller konstaterad HCC bör få en skriftlig individuell vårdplan.
- Den individuella vårdplanen ska regelbundet utvärderas och uppdateras.
- Fysisk aktivitet har positiva effekter på livskvalitet och fatigue vid cancersjukdom och är en viktig del av rehabiliteringen.
- Patienter med levercellscancer bör om möjligt följa de rekommendationer som gäller för friska individer när det gäller fysisk aktivitet, men råden ska anpassas till den enskilda individens förutsättningar.

11.2 Livsstil och levnadsvanor

11.2.1 Egenmedicinering med analgetika och naturläkemedel

Patienter med HCC har ofta en underliggande leversjukdom och ibland nedsatt leverfunktion. Vid nedsatt leverfunktion bör patienten undvika icke-receptbelagda analgetika som ofta innehåller NSAID eller ASA.
Naturläkemedel och örtteer som säljs utomlands eller via internet bör undvikas, eftersom det finns risk för idiosynkratiska toxiska reaktioner och leverskada. Naturläkemedel och örtteer som saluförs som kända varumärken i butik i Sverige ger dock mindre risk för leverpåverkan.

11.2.2 Riskbruk (alkohol, narkotika och tobak)

En metaanalys visar att upphörd alkoholkonsumtion preoperativt minskar antalet postoperativa komplikationer (Cochrane review). Det finns också ett samband mellan hög konsumtion av alkohol eller tobak och försämrad prognos efter HCC-diagnosen. Sambandet är sannolikt starkast vid tidigt upptäckt HCC, som kan behandlas kirurgiskt, och där man har en längre överlevnad (340). Konsumtion av > 20 gram alkohol/dag (motsvarande > 10 standardglas/vecka) har i en japansk studie visats försämra prognosen för patienter med HCC (341). Rökning ökar risken för kolangit efter levertransplantation (342).

Generellt kan därför alkoholabstinens och rökstopp rekommenderas inför leverkirurgi vid HCC, samt postoperativt efter behandling av tidig HCC. Även om evidens saknas vid intermediär och avancerad HCC, torde en alkoholkonsumtion på mer än 20 g/dag undvikas, eftersom den kan ge leverpåverkan med risk för ökad inflammation vilken teoretiskt kan stimulera tumörtillväxt. En låg dos alkohol (< 20 g/dag) kan samtidigt förbättra livskvaliteten för många patienter vilket måste vägas mot risken vid intermediär eller avancerad HCC.

11.2.3 Fysisk aktivitet

Fysisk aktivitet ger positiva effekter på muskelstyrka, kondition, livskvalitet och trötthet för patienter med flera olika cancerdiagnoser, och är därmed en viktig del av rehabiliteringen. Även patienter med obotlig cancer kan förbättra sin livskvalitet med hjälp av fysisk aktivitet.

Personer med levercellscancer bör vara så aktiva som sjukdomen tillåter och framför allt bör de undvika långvarigt sittande och liggande. Den fysiska aktiviteten bör dock anpassas till den enskilda individens förutsättningar. När det gäller personer med uttalade biverkningar och symtom eller personer som vill träna med hög intensitet under behandlingen, bör en sjukgymnast och den behandlande läkaren ge råd om fysisk aktivitet.

12. UPPFÖLJNING

Uppföljning beskrivs i respektive behandlingskapitel.

13. BEHANDLING AV ÅTERFALL

Behandling av återfall beskrivs inom ramen för respektive behandling.

14. UNDERSTÖDJANDE VÅRD

14.1 Kontaktsjuksköterska

Patienten med primär levercellscancer ska ha en namngiven kontaktsjuksköterska. Läs mer om kontaktsjuksköterskans roll och uppgifter hos SKL och på hemsidan för Regionala cancercentrum i samverkan.

Huvudmålet med kontaktsjuksköterskan är att patienten ska känna sig trygg med en kontakt för information och diskussion om utredning, behandling och uppföljning. Behovet av att ha en kontakt med goda kunskaper om levercellscancer, kan ibland ställas mot behovet av att ha en lokal kontaktsjuksköterska. Detta kan kräva regionala och lokala lösningar.

14.2 Aktiva överlämningar

En viktig punkt är överlämning då vård avslutas vid klinik. Under sjukdomens olika faser kan patienten ha olika kontaktsjuksköterskor. En överlämning skall vara ”aktiv” och träder i kraft först då den mottagande kontaktsjuksköterskan (eller motsvarande kontakt) har etablerat kontakt med patienten. Patienten och de närstående skall vara införstådda med att överlämningen skall ske till en annan klinik eller till hemsjukvården. (343).

Symtomen vid HCC relateras ofta till en underliggande leversjukdom. Patienten ska därför informeras om vilka symtom eller tecken som föranleder kontakt med sjukvården.

14.3 Nutrition

I samband med HCC är det vanligt med nedsatt aptit och mättnadskänslor eller känslor av uppsvälldhet även efter en mindre måltid. Många patienter med levercirros har också en proteinmalnutrition. Illamående är ett annat vanligt symtom vid levercancer. För att kunna behandla det på bästa sätt är det angeläget att fastställa orsaken till illamåendet. En tumöromvandlad eller cirrotisk lever kan leda till portal hypertension, vilket ger svullnad i tarmen som kan bidra till illamående. Även ascites kan orsaka illamående. Många patienter som upplever övermättnad och illamående trappar spontant ned på näringsintaget i livets slutskede. Artificiell nutrition måste också successivt minskas efter patientens metabola tillstånd för att undvika illamående och förvirring.

14.3.1 Nutritionstatus

Det är angeläget att fortlöpande följa nutritionsstatus eftersom tidigt insatta åtgärder kan ha stor inverkan på patientens livskvalitet och i någon mån även på överlevnaden. En strukturerad nutritionsbedömning bör baseras på en sammanvägning av följande faktorer:

- Ofrivillig viktförlust (oavsett tidsförlopp och omfattning)
- Ätsvårigheter
- Undervikt, dvs. BMI < 20 om < 70 år, eller < 22 om > 70 år

Vid förekomst av en eller framför allt flera av faktorerna måste orsaken till malnutritionen utredas och behandlas. Det finns flera instrument för nutritionsbedömning, t.ex. Subjective Global Assessment (SGA), Mini Nutritional Assessment (MNA) och Nutritional Risk Screening. (Swespen 2006).

14.3.2 Nutritionsbehandling

Patienter i tidig sjukdomsfas bör ha en aktiv nutritionsbehandling, så att de behåller bästa möjliga livskvalitet (348). Patienter med nedsatt leverfunktion har ofta små glykogendepåer och sjunker snabbt i blodsocker vid fasta, t.ex. nattetid. Täta måltider rekommenderas därför liksom ett sent mindre nattmål innan sänggåendet. Att vara i ett gott näringstillstånd i den tidiga sjukdomsfasen ökar möjligheterna till annan medicinsk behandling, och ger ett bättre välbefinnande. En dietistkontakt bör därför erbjudas. Nutritionsbehandlingen ska också följas upp och utvärderas.

I samband med palliativ vård finns några läkemedel som kan stimulera aptiten utan att påverka överlevnaden på något signifikant sätt. Mest dokumentation av dessa vid cancer-kakexi har megestrol, som jämfört med placebo kan öka aptiten och födointaget. Behandlingseffekten uppträder oftast efter 2–3 veckor (349). Megestrol vid HCC har också testats i en liten randomiserad studie, som antyder att det skulle kunna påverka överlevnaden positivt (350). Mer använt, om än med sparsam evidens, är kortikosteroider, som ofta ökar aptiten och ger minskad trötthet. Effekten av kortikosteroider ses ofta inom några dygn och går oftast över efter några veckor eller månader. Vanligen används betametason 4–6 mg/dag, följt av nedtrappning under ett par veckors tid till en underhållsdos på 2–4 mg. Hela dosen kan med fördel tas på morgonen (351). Risken för biverkningar måste dock beaktas. Vid diabetes måste b-glukos kontrolleras tätare och diabetesbehandlingen i många fall förändras. Hos patienter där det finns indikation för antidepressiv behandling, kan mirtazapin ha en aptitstimulerande effekt utöver den antidepressiva effekten.

Illamående i övrigt behandlas enligt allmänna principer. Några exempel på läkemedel är metoklopramid, haloperidol (försiktighet vid leverskada) och levomepromazin (försiktighet vid leverskada). Kortison bör användas i de fall antiemetika inte ger avsedd effekt. (Swespen – Swedish Society for Clinical Nutrition and Metabolism, 2006, Nutritionsbehandling i sjukvård och omsorg, 2:a utgåvan).

14.4 Smärta

Buksmärta är vanligt vid levercellscancer (336, 344). Leverparenkymet innehåller inga smärtreceptorer i sig, men de omgivande hinnorna har rikligt med receptorer och smärta kan således komma från påverkan på leverkapsel, gallvägar eller kringliggande strukturer. Smärta uppstår först då tumören ökar i storlek (336, 344). Smärtan beskrivs som diffus, djup, molande och kan åtföljas av t.ex. illamående och

svettningar (336, 348). Smärtan kan även kännas i höger skuldra och kallas då ”referred pain” (336, 344). Ibland kan svårt illamående vara tecken på smärta.

Det finns en koppling mellan fysisk smärta, ångest och nedstämdhet. Fysiskt obehag, psykiskt lidande, sociala och existentiella faktorer kan förstärka smärtupplevelsen. Smärttillståndet ändras ofta också över tid beroende på behandlingen och sjukdomens utveckling. Med tanke på smärtans komplexitet är det viktigt att arbeta såväl multidisciplinärt som multiprofessionellt när man behandlar smärtan. Smärtanalys, utredning, uppföljning och utvärdering är en förutsättning för adekvat behandling.

14.4.1 Bedöma smärta

För att kunna erbjuda rätt behandling mot smärtan och ta reda på orsaken till den är det viktigt att göra en smärtanalys. Den ska ge svar på frågorna: Var gör det ont, när gör det ont, hur och på vilket sätt gör det ont? Hjälpmedel som används för att bedöma smärta och utvärdera effekten av smärtlindring är visuell analog skala (VAS), numerisk skala 0–10 (NRS) eller verbal skala (ingen, mild, måttlig, svår, outhärdlig smärta). Vid kognitiv påverkan kan man använda Abbey Pain Scale samt ett smärtformulär med smärtschablon, t.ex. Brief Pain Inventory (BPI) (344).

14.4.2 Behandla smärta

Behandlingen ska följa den sedvanliga modellen för att behandla cancerrelaterad smärta, med medicinska och komplementära metoder (336, 348). Paracetamol kan användas vid kortvarig eller intermittent smärta. Underhållsbehandling med paracetamol ska dock undvikas vid påtaglig leversvikt (Child-Pugh C) (352, 353). Cox-hämmare kan endast användas hos patienter med normal leverfunktion och utan portal hypertension. Underhållsbehandling under längre tid med cox-hämmare ska undvikas med hänsyn till blödningsrisken samt risken för njurinsufficiens. Portal hypertension eller dekompenserad cirros är en kontraindikation för ASA och cox-hämmare. Som underhållsbehandling mot smärta rekommenderas morfin eller motsvarande potenta opoider. Kodein och tramadol har sämre effekt och mer biverkningar. Om patienten har leversvullnad med påverkan på leverkapseln kan man använda kortikosteroider i avsvällande syfte.

14.5 Fatigue

Cancerrelaterad fatigue definieras som en påfrestande, ihållande, subjektiv känsla av fysisk, psykisk, känslomässig och kognitiv trötthet eller utmattning. Den står inte i proportion till nyligen utförda aktiviteter, och den påverkar det dagliga livet (354). Cancerrelaterad fatigue är ett vanligt symtom vid HCC och påverkar livskvaliteten på ett negativt sätt. Bidragande orsaker, förutom själva sjukdomen och behandlingen, kan vara anemi, depression, smärta, hyponatremi, malnutriton, ångest, krisreaktion och inaktivitet (355).

14.5.1 Bedöma fatigue

Det finns ett flertal omfattande mätinstrument för att bedöma cancerrelaterad fatigue. Den kliniska bedömningen görs genom att samtala med patienten. Till exempel kan då följande frågor användas (Information från Läkemedelsverket 3:2007):

- Upplever du någon trötthet?
- Hur skulle du skatta din trötthet den senaste veckan, på en skala 0–10 enligt VAS (visuell analog skala) eller NRS (numerisk skala)?
- Hur påverkar tröttheten dig i ditt dagliga liv?

14.5.2 Behandla fatigue

Det är oftast svårt att hitta en enda tydlig orsak till patientens trötthet (354). Behandlingsstrategierna bör vara både icke-farmakologiska och farmakologiska. Alla patienter bör få specifik muntlig och skriftlig information om cancerrelaterad fatigue. Cancerfonden har lättillgänglig information om trötthet vid cancer och praktiska tips om vad patienten själv kan göra för att minska sina besvär.

Den behandlingsmetod som det finns mest stöd för är fysisk aktivitet (354). Genom att föra aktivitetsdagbok kan patienten komma till insikt och formulera önskvärda förändringar. Patienten kan planera in aktiviteter när energin är som högst och lära sig att planera in vila före och efter.

Ibland behöver patienten understödjande hjälp såsom stresshantering och avslappningstekniker. Bedöm om patienten behöver samtalsstöd. Ge råd om realistiska mål och lagom långa viloperioder.

Farmakologisk behandling av fatigue: Anemi bör uteslutas och i förekommande fall behandlas på sedvanligt sätt. Erytropoetin ska endast ges vid cytostatikainducerad anemi (Info från Läkemedelsverket 2007).

Behandling med kortison kan ibland minska trötthet enligt klinisk erfarenhet. Kognitiv beteendeterapi har också använts med positiva effekter.

14.6 Esofagusvaricer

Blödande esofagusvaricer är ett akut livshotande tillstånd. Patienter med levercirros bör därför erbjudas gastroskopi som är den enda tillförlitliga metoden att ställa diagnos. Små varicer medför en låg blödningsrisk och föranleder normalt ingen profylax. Vid förekomst av stora varicer med hög blödningsrisk (ca 15 % per år) ska förebyggande åtgärder mot blödning initieras om patientens tumörsjukdom inte är i slutskedet. Som primärprofylax används icke-kardioselektiva betablockerare (propranolol) eller endoskopisk ligaturbehandling. Sekundärprofylax om patienten blött från varicer tidigare är en kombination av dessa två behandlingar (356).

Rekommendation: Patienter med levercirros och nydiagnostiserad HCC (inte patienter i slutskedet) bör genomgå gastroskopi för att initiera förebyggande behandling mot blödande varicer.

Evidens: måttlig. Rekommendation: använd förmodligen.

14.7 Encefalopati

Leverencefalopati är ett tillstånd med påverkad vakenhet, motorik och varseblivning. Symtomen varierar från obetydliga koncentrationssvårigheter till förvirring och koma. Patofysiologin är komplicerad. Den mest betydelsefulla faktorn är produktion av kvävehaltiga toxiner i tjocktarmen och bristande clearance av dessa i levern. Dessa toxiner når systemcirkulationen, passerar blodhjärnbarriären och påverkar metabolismen av glutamin och glutamat. Encefalopatin kan utlösas av flera orsaker. Vanligtvis beror det på förlångsammad tarmfunktion med ändrad bakterieflora i tarmen, men det kan även bero på blödning, infektion, dehydrering, elektrolytrubbning eller bruk av sederande läkemedel eller alkohol. Åtgärderna är att identifiera och behandla den bakomliggande orsaken samt försöka minska produktionen av bakteriella toxiner. Laktulos (eller andra disackarider) och vissa antibiotika, speciellt metronidazol, används för att åstadkomma en pH-förändring i tarmen med minskad toxinproduktion som följd. De används både för att behandla och förebygga leverencefalopati. Evidens saknas för andra typer av tarmreglerande medel vid encefalopati.

Rekommendation: Encefalopati kan påverkas med laxerande disackaridbehandling (laktulos) och antibiotika (rifaximin, metronidazol) samt behandling av den utlösande faktorn. Behandling kan övervägas så länge patientens kognitiva funktion inte är påverkad av själva tumörsjukdomen.

Evidens: låg. Rekommendation: använd förmodligen.

14.7.1 Omvårdnadsåtgärder vid encefalopati

Omvårdnadsåtgärder vid symtomatisk hepatisk encefalopati ska rikta sig mot bibehållen livskvalitet och autonomi. För att minimera riskerna förknippade med encefalopati är det viktigt med information om tillståndet till patienten och dess närstående, anpassning av den fysiska miljön samt observation och övervakning.

Utökade omvårdnadsåtgärder kan behövas beroende på den kognitiva påverkan som kan få olika uttryck, exempelvis försämrad koncentrations- och bedömningsförmåga, humörsvängningar och svarslatens, eller vid andra uttalade symtom, till exempel omvänt sömnmönster och neurologiska störningar som påverkar det dagliga livet.

14.8 Ascites

Ascites är ett uttryck för en cirkulatorisk dysfunktion som ses vid avancerad cirros. Patienterna har ofta en påtaglig arteriell hypotoni. Genom aktivering av olika hormonella system styrs njurarna att spara på natrium och vatten för att öka plasmavolymen. De flesta patienter med ascites kan utsöndra 5–6 gram NaCl per dygn via urin och svettning. Resten retineras, binder vatten och leder till utveckling av ascites och perifera ödem. I konsekvens med detta bör den första åtgärden vid ascitesbehandling vara att försöka begränsa det dagliga nettointaget av salt till högst 5–6 gram (357). Det är nödvändigt att patienten och en närstående (den som står för matlagningen) får träffa en dietist för rådgivning. Samtidigt ska vätskedrivande behandling med diuretika initieras, lämpligen med spironolakton 100 mg x 1 och furosemid 40 mg x 1. Målet är en daglig viktminskning på ca 0,5 kg. Efter en terapeutisk buktappning är målet att undvika viktuppgång relaterad till ascites. Det tar upp till 5–6 dygn innan den maximala effekten av spironolakton uppnås och man ska således inte höja dosen för tidigt. De rekommenderade maxdoserna är spironolakton 400 mg per dygn och furosemid 160 mg per dygn. Det finns en hög risk för kreatininstegring och elektrolytrubbningar, och därför bör blodprover kontrolleras 1–2 gånger per vecka och diuretikadoserna justeras vid behov.

Om ascites kvarstår trots denna behandling eller om diuretikabehandlingen leder till kreatininstegring och hyperkalemi, har patienten sannolikt en s.k. refraktär ascites. Standardbehandlingen av denna är i första hand upprepade buktappningar varvid en större del av ascitesvolymen avlägsnas. Det vanligaste stickstället är vänster fossa iliaca (spegelvänt McBurney) och ingreppet kan göras tryggt även vid kraftigt påverkade koagulationsparametrar. Buktappning medför dock risk för cirkulatorisk dysfunktion (hypotoni och njursvikt). För att motverka detta kan man överväga intravenös infusion av albumin. Den rekommenderade dosen är 6–8 gram albumin per liter tappad ascites (357). Man kan också använda syntetiska kolloider, speciellt om den tappade volymen underskrider 5 liter. Om buktappningarna sker oftare än med 1–2 veckors mellanrum, kan man överväga att lägga in en Denver-shunt eller TIPS (transjugulär intrahepatisk portosystemisk shunt). Utbredd HCC kan tyvärr omöjliggöra TIPS-inläggning.

Det finns några asciteskomplikationer som är bra att känna till. Spontan bakteriell peritonit (SBP) drabbar patienter med stora ascitesvolymer. Patienterna har vanligen måttliga buksmärtor, är subfebrila och blir påfallande ofta encefalopatiska och riskerar att utveckla njursvikt med hepatorenalt syndrom (HRS). Diagnosen SBP ställs med diagnostisk buktappning och beräkning av antalet neutrofila granulocyter i ascites. Om dessa är högre än 0,25 x 109/l är diagnosen ställd. Odling från ascites ska tas, men är inte nödvändig för diagnosen. Tillståndet behandlas med cefotaxim intravenöst 1–2 gram x 2–3 eller ciprofloxacin peroralt 500 mg x 2 i 5–7 dagar.

Hepatorenalt syndrom (HRS) är en funktionell glomerulär njursvikt beroende på hormonellt betingad vasokonstriktion i njurartärena och låg produktion av primärurin som resultat av detta. Tillståndet ska misstänkas vid snabbt minskande urinvolymer och stigande kreatinin. Överlevnaden utan behandling är låg. Behandlingen består av terlipressin och albumin, om möjligt följt av levertransplantation snarast möjligt.

Observera att den vanligaste orsaken till njursvikt hos en patient med levercirros är hypovolemi relaterad till större vätskeförluster som ofta svarar på behandling med adekvat vätsketillförsel.

Rekommendation: Behandling av ascites följer riktlinjerna för ascitesbehandling vid leversvikt (388). Malign ascites är mycket ovanlig vid HCC.

14.8.1 Omvårdnadsåtgärder vid behandling med kombinerad saltrestriktion och diuretikabehandling

Vätskan kan kontrolleras med saltrestriktion till 5–6 g koksalt per dygn samt diuretikabehandling. Under de första veckorna av behandlingen är det viktigt med regelbunden provtagning och klinisk monitorering. Maximal viktnedgång under diuretikabehandlingen bör inte överstiga 0,5 kg per dag för patienter utan ödem och 1 kg per dag för patienter med ödem.

Under behandlingen är patientens egenvård av särskild betydelse. Med det menas att omvårdnadspersonalen i samråd med patienten planerar för fortsatt vård och fastställer rutiner för aktiva insatser från patientens sida, exempelvis viktkontroll och kostbehandling i hemmet. Dietisterna vid Karolinska sjukhuset har arbetat fram följande kostråd:
http://www.karolinska.se/upload/Levercentrum/Utbildning%20patienter/Kostr%c3%a5d_vid_ascites.pdf.

14.8.2 Omvårdnadsåtgärder vid refraktär ascites

Omvårdnadsåtgärder vid refraktär ascites (ascites som inte förbättras av saltrestriktion och vätskedrivande behandling eller ascites som återkommer efter buktappning) ska riktas in på patientutbildning om egenvård och rådgivning för att uppnå adekvat buktappningsintervall med bibehållen god livskvalitet. Vid återkommande terapeutiska buktappningar ska man rikta särskild uppmärksamhet på patientens allmäntillstånd och symtom från buken, till exempel obehagskänsla och smärta. Detta pga. risken för spontan bakteriell peritonit som förekommer även utan att patienten uppvisar några klassiska infektionstecken.

14.8.3 Hyponatremi

Hyponatremi är vanligt vid levercirros och ascites. Två olika mekanismer kan leda till denna komplikation. Det är viktigt att se skillnaden mellan dessa tillstånd då de behandlas helt olika.

Äkta hyponatremi uppstår när patienten behandlas för sin ascites med diuretika, ofta med goda resultat. Besvären försvinner, men patienten fortsätter med vätskedrivande mediciner och utsöndrar stora mängder salt i urinen med hyponatremi som följd. Behandlingen omfattar utsättning eller dosminskning av diuretika, samt eventuell tillförsel av NaCl.

Den andra typen, så kallad utspädningshyponatremi, har en helt annan mekanism. Patienten svarar inte på diuretikabehandling och har ofta mycket svåra ascitesbesvär med behov av täta buktappningar. Den cirkulatoriska dysfunktionen är uttalad med maximalt påslag i olika neurohumorala försvarsmekanismer med uttalad retention av natrium och vatten som följd. Hyponatremin orsakas av antidiuretiskt hormon som leder till reabsorption av fritt vatten utan natrium. Det totala natriuminnehållet i kroppen är ofta högre än normalt, men vattenöverskottet är ännu större med utspädningshyponatremi som följd. Den leder sällan till symtom och behöver inte behandlas, speciellt när s-Na är högre än 125 mmol/l. Vid lägre värden ska man sätta ut diuretikabehandlingen och överväga vätskerestriktion på ca 1 500 ml/dygn. Tillförsel av natrium peroralt eller intravenöst leder sällan till förbättring av hyponatremin, men kan öka ascitesbesvären och ska därför normalt inte ges.

Kronisk hyponatremi ger symtom som trötthet, illamående, rörelserubbningar, talsvårigheter och förvirring. Läs mer här:

http://www.gastroforeningen.se/sites/default/files/pagefiles/Riktlinjer_ascites.pdf

14.9 Klåda

Klåda förekommer vid ikterus, men ibland även som ett toxiskt paramalignt fenomen utan ikterus. Om patienten har gallstas kan optimal stentning vara av värde. Antihistaminpreparat (t.ex. Atarax®) och hudbehandling med mjukgörande kräm är basbehandling. Vid sviktande leverfunktion kan kolestyramin (Questran®) eller kolestipol (Lestid®) minska klådan. Dessa preparat bör smygas in för att undvika förstoppning. Patienten bör ta en dos före och en dos efter frukost, då gallsaltutsöndringen till tarmen är som störst på morgonen. Dessutom tar patienten ytterligare 1–2 doser under dagen. Naltrexon (Revia®) kan prövas. Det finns vetenskapligt stöd för det i enstaka studier (358). Observera dock att naltrexon är en opioidantagonist. Samtidig behandling med naltrexon och opioider bör därför pga. bristande dokumentation undvikas tills vidare. Ondansetron har använts i några studier med varierande effekt (359, 360).

Rekommendation: Klåda kan behandlas med läkemedel enligt ovan. Evidens: låg.
Rekommendation: använd förmodligen.

14.9.1 Omvårdnad vid klåda

Klåda är ett besvärligt och obehagligt symtom som obehandlat påverkar patientens dagliga liv och livskvalitet negativt. För framgångsrik behandling är det viktigt att börja behandla tidigt. Omvårdnaden består av att komplettera adekvat läkemedelsbehandling med lokalbehandling av huden samt undervisa patienten att uppmärksamma faktorer som försämrar klådan. Uppmana också patienten att klippa sina naglar korta då klådan stegras vid rivning och rivandet kan leda till infekterade sår.

För råd om behandling av torr hud och klåda hänvisas till 1177.

- http://www.1177.se/Fakta-och-rad/Sjukdomar/Torr-hud-och-klada/
- Grundmann, S. & Ständer, S. Chronic Pruritus: Clinics and Treatment. Ann Dermatol. 2011 February; 23(1): 1–11.
- Karim, K (2008) Finding a cure for the itch: pruritus for nurse prescribers. Nurse Prescribing, 6, 98-105
- Karim, K (2011) Diagnosis, treatment and management of pruritus. British Journal of Nursing, 20, 356-361.

Tabell 16 Användbara läkemedel

Nutrition: Megestrol (Megace), steroider (betametason)
Trötthet, fatigue: Steroider (betametason). Anemibehandling.
Smärta: Paracetamol, opioider, steroider (betametason)
Illamående: Metoklopramid, haloperidol (försiktighet vid leverskada), levomepromazin (försiktighet vid leverskada), steroider (betametason)
Varicer: Propranolol
Encefalopati: Disackarider (t.ex. laktulos), metronidazol, rifaximin
Ascites: Spironolakton, furosemid
Klåda: Antihistamin, kolestyramin, kolestipol

15. REHABILITERING

15.1 Cancerrehabilitering

Rekommendationer:

- Patienter med primär levercancer bör rutinmässigt och återkommande bedömas när det gäller behovet av rehabilitering inklusive psykosocialt stöd.
- Patienter med primär levercancer och deras närstående bör erbjudas att delta i informations- och stödprogram som ett led i rehabiliteringen.
- Patienter med primär levercancer som bedöms behöva mer intensifierad rehabilitering bör remitteras till specialiserad rehabiliteringskompetens för vidare utredning och åtgärder.

Rehabiliteringsgarantin hos Försäkringskassan ger möjlighet för vården att erbjuda kognitiv beteendeterapi till patienter med levercellscancer och identifierad ångest, depression eller stress för att hjälpa dem att återfå arbetsförmågan. Läs mer på Försäkringskassans webbplats: http://www.forsakringskassan.se.

För vidare information, se:

RCC syd R. Cancerrehabilitering och psykosocialt stöd. 2012.
http://www.skane.se/sv/Webbplatser/Regionalt-Cancercentrum/Cancerrehabilitering/Psykosocialt-stod--Rehabilitering/

RCC syd. Sammanfattning Cancerrehabilitering, bedömning av rehabiliteringsbehov och planering av åtgärder Distress termometer. 2012 nov: 7-8
http://www.skane.se/Upload/Webbplatser/RCC/Dokument/Sammanfattning%20v%C3%A5rdprogram%20rehab%20111215.pdf

16. PSYKOSOCIALT OMHÄNDERTAGANDE

16.1 Livskvalitet

Det är viktigt att sätta in åtgärder i ett tidigt skede av cancersjukdomen då utbildning, psykosocialt stöd och bra symtomlindring ökar livskvaliteten för patienterna (274, 275). Att arbeta i team runt den svårt sjuka patienten med levercellscancer underlättar då han eller hon, förutom de mer allmänna cancersymtomen, även kan ha svårare specifika besvär såsom ascites och encefalopati. Detta stöd underlättar även för de närstående som finns runt patienten (276). Sjuksköterskeledda uppföljningar via möten eller telefon främjar också livskvaliteten (274, 275).

Livskvalitet är en viktig aspekt vid en diagnos där medianöverlevnaden är kort. Den centrala frågan för många patienter som inte kan erbjudas kurativ behandling är hur de kan behålla sin livskvalitet. Livskvaliteten har undersökts som en prognostisk faktor vid HCC, där resultaten från allmänna livskvalitetsformulär har befunnits korrelera till medianöverlevnaden. När livskvaliteten vid HCC mäts med standardiserade formulär, rapporteras ofta försämrad fysisk, emotionell och funktionell livskvalitet (344). Däremot rapporteras ofta bättre social och familjerelaterad livskvalitet jämfört med den ordinarie befolkningen (336).

Vid en sjukdom med kort förväntad överlevnad är det alltid en psykosocial belastning för patienten och de närstående. Det är mycket vanligt att patienter med cancer drabbas av emotionella reaktioner av varierande grad under olika faser av sjukdomsförloppet. Det är viktigt att tidigt uppmärksamma psykiska symtom och deras orsaker för att på bästa sätt kunna hjälpa patienten och de närstående. Åtgärderna är individuella eftersom upplevelsen av sjukdom och behandling i högsta grad är individuell. Symtom på ångest och depression kan bedömas genom samtal med patienten, i vissa fall kompletterat med uppgifter från de närstående och självskattningsskalor (se vårdprogrammet om cancerrehabilitering).

16.1.1 Bedöma livskvalitet

Att bedöma hälsorelaterad livskvalitet (HrQoL) vid levercellscancer kräver att man också bedömer symtomen relaterade till den bakomliggande leversjukdomen, den primära tumören och dess behandling. Ett av de mest använda instrumenten för att bedöma livskvalitet hos cancerpatienter är EORTC QLQ-30 från den europeiska organisationen för forskning och behandling av cancer. Det innehåller generella kärnfrågor och bör därför kompletteras med sjukdomsspecifika moduler. Tilläggsmodulen EORTC QLQ-HCC18 utvecklades 2004, och innehåller frågor som bedöms som mer diagnosspecifika för att övergripande bedöma livskvaliteten hos patienter med levercellscancer (345).

17. OMVÅRDNADSASPEKTER

Den individuella vårdplanen, IVP, syftar till att stödja patienten utifrån hans eller hennes egna resurser, önskemål, förväntningar och förmågor.
Kontaktsjuksköterskan ansvarar för att IVP upprättas, men hela teamet bör vara delaktigt. Erfarenheten vid HCC är att behovet av en IVP är särskilt stort när olika vårdnivåer är engagerade. IVP syftar till att öka patientens förståelse för vårdkedjan och delaktighet, där patientens självbestämmande ses som en likvärdig del i beslutsfattandet. Patientens självbedömning tas till vara och den bekräftelse vårdpersonalen kan ge patienten, i samband med upprättandet eller uppdateringen av IVP, förstärker patientens positiva självbedömning och minskar den negativa.

17.1 Bekräftande omvårdnad

Omvårdnad vid HCC har utarbetats med bekräftande omvårdnad som vårdfilosofi och värdegrund. Bekräftande omvårdnad är vård på personnivå utifrån en helhetssyn på människan där god omvårdnad inrymmer kvaliteter som delaktighet, kontinuitet, integritet och självbestämmande (347). Den bekräftande omvårdnaden ska finnas med i hela vårdkedjan.

17.2 Generell omvårdnad vid cancer

För information om generell omvårdnad vid cancer och dess behandling hänvisar vi framför allt till det nationella vårdprogrammet om cancerrehabilitering.

18. PALLIATIV VÅRD OCH INSATSER

18.1.1 Bedöma livskvalitet

Se kapitel 16.1.1.

18.1.2 Närstående

För närstående är sjukdomstiden en påfrestande period med rollförändringar och svårigheter att stödja den sjuke. Stödet till de närstående kan innebära både information om vad som händer och emotionellt stöd i form av samtal. De närstående kan behöva prata med någon om sin egen sorg, men också om hur de kan samtala med patienten eller med barnen (346).

19. UNDERLAG FÖR NIVÅSTRUKTURERING

Nivåstrukturering syftar till att beskriva vilka vårdnivåer som behöver arbeta för att säkerställa surveillance och tidig diagnostik, behandlingskvalitet, strukturerad uppföljning av patienter, utvärdering av verksamheten samt patientsäkerhet men även ekonomi, bekvämlighet och regionala hänsyn. Vi identifierar fyra olika vårdnivåer vid utredning, vård, uppföljning och registrering av patienter med HCC:

A. Vårdcentraler, närsjukhus, palliativ vård. Kan medverka i utredning, och surveillance. Ger symtomlindrande behandling. Kommunicerar med högre vårdnivå.
B. Centrallasarett, länssjukhus, länsdelssjukhus och regionsjukhus. Erbjuder och genomför screening och surveillance av definierade målgrupper. Genomför adekvat utredning och kommunicerar med en multidisciplinär konferens vid ett levercentrum. Följer upp efter kurativt syftande kirurgi.
C. Ett levercentrum med ansvar för levertumörbehandling per sjukvårdsregion, lokaliserat vid ett universitetssjukhus. Ett levercentrum. innehåller kompetens inom hepatologisk, onkologisk, leverkirurgisk, diagnostisk och interventionell behandling av levertumörsjukdomar. Man har verksamhet året runt med veckovisa regionala multidisciplinära konferenser, och samarbetar med ett transplantationscentrum.
D. Levercentrumets verksamhet:
   Håller multidisciplinära konferenser för respektive sjukvårdsregion.
   Genomför radikalt syftande kirurgi i form av ablativ behandling och resektioner.
   Ansvarar för regional behandling med kemoembolisering.
   Har en namngiven kliniker i varje region, i vars ansvarsområde det ska finnas ett ansvar för antitumoral medicinsk behandling, liksom regional interventionell behandling. En centraliserad bedömning medför möjlighet att värdera indikation, behandlingsrutin och resultat.
E. Universitetssjukhus med transplantationscentrum (Sahlgrenska och Karolinska Huddinge). Har samma uppgifter som C men har dessutom multidisciplinära konferenser om patienter som kan vara aktuella för levertransplantation, och är ansvarig för eventuell neoadjuvant behandling av sådana patienter.

Ovanstående nivåstrukturering innebär ett centraliserat ansvar för bedömning och behandling i de sex sjukvårdsregionerna, vilket motiveras av:

- Volym för att uppnå kompetens: Oavsett om det är medicinsk antitumoral behandling, TACE, ablativ behandling eller kirurgi, så krävs en volym för att minska sjukligheten och för att upptäcka och behandla komplikationer adekvat.
- Komplikationsfrekvens vid primära maligniteter är > 50 % högre för primära maligniteter jämfört med metastaser, och dödligheten är flerfaldigt större, och fortfarande på en hög nivå (3 %).
- Kostnad: Palliativ såväl som kurativt syftande behandling är kostsam, och ett centraliserat ansvar möjliggör en bedömning av kostnad och nytta.

20. KVALITETSINDIKATORER OCH MÅLNIVÅER

Angivna indikatorer korrelerar till kvalitet enligt vårdprogramgruppen, genom att mäta vårdprocess och resultat. De indikatorer som valts, är kopplade till variabler som registreras i det nationella kvalitetsregistret (SweLiv).

20.1.1 Täckningsgrad

Mått: Andel som finns registrerade i SweLiv i jämförelse med fall som anmälts till cancerregistret. Måltal: > 90 % täckningsgrad för föregående år i årsrapport från SweLiv.

Kommentar: En hög täckningsgrad gentemot cancerregistret är förutsättning för att data i registret skall vara valida. Måltal uppnåddes för 2013 i 4 av 6 regioner.

20.1.2 Tid från remiss till beslut om behandling

Mått: Antal dagar från remissankomst till datum för beslut angående behandling. Måltal: Beslut om behandling inom 3 veckor i 75 %.

Kommentar: En strukturerad remiss och utredning bör möjliggöra kortare ledtid och kort ledtid bör minska patientens ovisshet och oro.

20.1.3 Överlevnad

Mått: Relativ överlevnad beräknad efter diagnosdatum, för samtliga, för potentiellt kurativt behandlade (leverresektion, ablation, samt transplantation) samt för de palliativt behandlade.

Måltal: Relativ ettårsöverlevnad överstigande 90 % efter potentiellt kurativ behandling, samt 50 % efter diagnos för aktivt palliativt behandlade. Relativ femårsöverlevnad efter diagnos > 15 % för hela gruppen av HCC, och > 40 % för den sammanlagda gruppen som behandlats med leverresektion, ablation, samt transplantation.

20.1.4 Andel HCC, detekterad vid surveillance, som planeras för kurativt syftande behandling.

Mått: Andel av de patienter där HCC upptäcks vid surveillance, som planeras för potentiellt kurativ behandling (resektion, ablation eller transplantation).

Måltal: 50 % av surveillanceupptäckt HCC skall vara möjlig att planera för kurativ behandling.

Kommentar: En hög andel kurativt behandlade är en förutsättning för framgångsrikt surveillancearbete.

21. KVALITETSREGISTER

Sedan 2009 registreras patienter med HCC i nationellt register för cancer i lever, gallblåsa och gallvägar (fd NLGR, numera SweLiv). Registret är ett sk INCA-register, och anmälan i registret medför också anmälan till cancerregistret. Valda kvalitetsindikatorer kan följas i registret. Mer information kan nås via http://www.cancercentrum.se/

22. REFERENSER

1. Mittal S, El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: consider the population. Journal of clinical gastroenterology. 2013 Jul;47 Suppl:S2-6. PubMed PMID: 23632345. Pubmed Central PMCID: 3683119.
2. Kaczynski J, Hansson G, Wallerstedt S. Incidence of primary liver cancer and aetiological aspects: a study of a defined population from a low-endemicity area. British journal of cancer. 1996 Jan;73(1):128-32. PubMed PMID: 8554975. Pubmed Central PMCID: 2074294.
3. Edenvik P, Davidsdottir L, Oksanen A, Isaksson B, Hultcrantz R, Stål P. Kliniskt spektrum och behandlingspanorama av hepatocellulär cancer i Stockholm 2005-2012. Svenska Gastrodagarna 2013.
4. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. Journal of hepatology. 2006 Oct;45(4):529-38. PubMed PMID: 16879891.
5. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. Journal of viral hepatitis. 2004 Mar;11(2):97-107. PubMed PMID: 14996343.
6. Global Burden Of Hepatitis CWG. Global burden of disease (GBD) for hepatitis C. Journal of clinical pharmacology. 2004 Jan;44(1):20-9. PubMed PMID: 14681338.
7. Raza SA, Clifford GM, Franceschi S. Worldwide variation in the relative importance of hepatitis B and hepatitis C viruses in hepatocellular carcinoma: a systematic review. British journal of cancer. 2007 Apr 10;96(7):1127-34. PubMed PMID: 17406349. Pubmed Central PMCID: 2360117.
8. Hutchinson SJ, Bird SM, Goldberg DJ. Modeling the current and future disease burden of hepatitis C among injection drug users in Scotland. Hepatology (Baltimore, Md). 2005 Sep;42(3):711-23. PubMed PMID: 16116637.
9. Sweeting MJ, De Angelis D, Brant LJ, Harris HE, Mann AG, Ramsay ME. The burden of hepatitis C in England. Journal of viral hepatitis. 2007 Aug;14(8):570-6. PubMed PMID: 17650291.
10. Strauss R, Torner A, Duberg AS, Hultcrantz R, Ekdahl K. Hepatocellular carcinoma and other primary liver cancers in hepatitis C patients in Sweden - a low endemic country. Journal of viral hepatitis. 2008 Jul;15(7):531-7. PubMed PMID: 18397224.
11. Duberg AS, Pettersson H, Aleman S, Blaxhult A, Daviethsdottir L, Hultcrantz R, et al. The burden of hepatitis C in Sweden: a national study of inpatient care. Journal of viral hepatitis. 2011 Feb;18(2):106-18. PubMed PMID: 20158602.
12. Davidsdottir L, Duberg AS, Torner A, Aleman S, Back E, Ekdahl K, et al. Hepatocellular carcinoma in individuals with HBV infection or HBV-HCV co-infection in a low endemic country. Scandinavian journal of gastroenterology. 2010 Aug;45(7-8):944-52. PubMed PMID: 20384529.
13. Duberg AS, Torner A, Davidsdottir L, Aleman S, Blaxhult A, Svensson A, et al. Cause of death in individuals with chronic HBV and/or HCV infection, a nationwide community-based register study. Journal of viral hepatitis. 2008 Jul;15(7):538-50. PubMed PMID: 18397223.

14. Bjornsson E, Angulo P. Non-alcoholic fatty liver disease. Scandinavian journal of gastroenterology. 2007 Sep;42(9):1023-30. PubMed PMID: 17710666.
15. Elmberg M, Hultcrantz R, Ekbom A, Brandt L, Olsson S, Olsson R, et al. Cancer risk in patients with hereditary hemochromatosis and in their first-degree relatives. Gastroenterology. 2003 Dec;125(6):1733-41. PubMed PMID: 14724826.
16. Werner M, Prytz H, Ohlsson B, Almer S, Bjornsson E, Bergquist A, et al. Epidemiology and the initial presentation of autoimmune hepatitis in Sweden: a nationwide study. Scandinavian journal of gastroenterology. 2008;43(10):1232-40. PubMed PMID: 18609163.
17. Werner M, Almer S, Prytz H, Lindgren S, Wallerstedt S, Bjornsson E, et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in autoimmune hepatitis. A long-term follow-up in 473 Swedish patients. Journal of hepatology. 2009 Feb;50(2):388-93. PubMed PMID: 19070390.
18. Innala E, Andersson C. Screening for hepatocellular carcinoma in acute intermittent porphyria: a 15-year follow-up in northern Sweden. Journal of internal medicine. 2011 May;269(5):538-45. PubMed PMID: 21198994.
19. Sardh E, Wahlin S, Bjornstedt M, Harper P, Andersson DE. High risk of primary liver cancer in a cohort of 179 patients with Acute Hepatic Porphyria. Journal of inherited metabolic disease. 2013 Nov;36(6):1063-71. PubMed PMID: 23344888.
20. Cassiman D, Vannoote J, Roelandts R, Libbrecht L, Roskams T, Van den Oord J, et al. Porphyria cutanea tarda and liver disease. A retrospective analysis of 17 cases from a single centre and review of the literature. Acta gastro-enterologica Belgica. 2008 Apr-Jun;71(2):237-42. PubMed PMID: 18720935.
21. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet. 2003 Dec 6;362(9399):1907-17. PubMed PMID: 14667750.
22. Cabibbo G, Maida M, Genco C, Parisi P, Peralta M, Antonucci M, et al. Natural history of untreatable hepatocellular carcinoma: A retrospective cohort study. World journal of hepatology. 2012 Sep 27;4(9):256-61. PubMed PMID: 23060970. Pubmed Central PMCID: 3468702.
23. Kaczynski J, Hansson G, Wallerstedt S. Diabetes: one of few remarkable differences in clinicopathologic features between cirrhotic and noncirrhotic Swedes with hepatocellular carcinoma. Dig Dis Sci. 2006 Apr;51(4):796-802. PubMed PMID: 16615006.
24. Ebara M, Ohto M, Shinagawa T, Sugiura N, Kimura K, Matsutani S, et al. Natural history of minute hepatocellular carcinoma smaller than three centimeters complicating cirrhosis. A study in 22 patients. Gastroenterology. 1986 Feb;90(2):289-98. PubMed PMID: 2416627.
25. Okazaki N, Yoshino M, Yoshida T, Suzuki M, Moriyama N, Takayasu K, et al. Evaluation of the prognosis for small hepatocellular carcinoma based on tumor volume doubling time. A preliminary report. Cancer. 1989 Jun 1;63(11):2207-10. PubMed PMID: 2541886.
26. Kubota K, Ina H, Okada Y, Irie T. Growth rate of primary single hepatocellular carcinoma: determining optimal screening interval with contrast enhanced computed tomography. Dig Dis Sci. 2003 Mar;48(3):581-6. PubMed PMID: 12757173.
27. Barbara L, Benzi G, Gaiani S, Fusconi F, Zironi G, Siringo S, et al. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate

analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. Hepatology (Baltimore, Md). 1992 Jul;16(1):132-7. PubMed PMID: 1352268.
28. Taouli B, Goh JS, Lu Y, Qayyum A, Yeh BM, Merriman RB, et al. Growth rate of hepatocellular carcinoma: evaluation with serial computed tomography or magnetic resonance imaging. Journal of computer assisted tomography. 2005 Jul-Aug;29(4):425-9. PubMed PMID: 16012295.
29. Aleman S, Rahbin N, Weiland O, Davidsdottir L, Hedenstierna M, Rose N, et al. A risk for hepatocellular carcinoma persists long-term after sustained virologic response in patients with hepatitis C-associated liver cirrhosis. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2013 Jul;57(2):230-6. PubMed PMID: 23616492.
30. Tsai WL, Chung RT. Viral hepatocarcinogenesis. Oncogene. 2010 Apr 22;29(16):2309-24. PubMed PMID: 20228847. Pubmed Central PMCID: 3148694.
31. Hassan MM, Spitz MR, Thomas MB, Curley SA, Patt YZ, Vauthey JN, et al. The association of family history of liver cancer with hepatocellular carcinoma: a case-control study in the United States. Journal of hepatology. 2009 Feb;50(2):334-41. PubMed PMID: 19070394. Pubmed Central PMCID: 2658718.
32. Nguyen VT, Law MG, Dore GJ. Hepatitis B-related hepatocellular carcinoma: epidemiological characteristics and disease burden. Journal of viral hepatitis. 2009 Jul;16(7):453-63. PubMed PMID: 19302335.
33. Volk ML, Lok AS. Is family history of liver cancer a risk factor for hepatocellular carcinoma? Journal of hepatology. 2009 Feb;50(2):247-8. PubMed PMID: 19070916.
34. Bartosch B, Thimme R, Blum HE, Zoulim F. Hepatitis C virus-induced hepatocarcinogenesis. Journal of hepatology. 2009 Oct;51(4):810-20. PubMed PMID: 19545926.
35. Batlle AM. Porphyrins, porphyrias, cancer and photodynamic therapy--a model for carcinogenesis. Journal of photochemistry and photobiology B, Biology. 1993 Sep;20(1):5-22. PubMed PMID: 8229469.
36. Beasley RP, Hwang LY, Lee GC, Lan CC, Roan CH, Huang FY, et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. Lancet. 1983 Nov 12;2(8359):1099-102. PubMed PMID: 6138642.
37. Ip HM, Lelie PN, Wong VC, Kuhns MC, Reesink HW. Prevention of hepatitis B virus carrier state in infants according to maternal serum levels of HBV DNA. Lancet. 1989 Feb 25;1(8635):406-10. PubMed PMID: 2563788.
38. Chang MH, You SL, Chen CJ, Liu CJ, Lee CM, Lin SM, et al. Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: a 20-year follow-up study. Journal of the National Cancer Institute. 2009 Oct 7;101(19):1348-55. PubMed PMID: 19759364.
39. Poovorawan Y, Chongsrisawat V, Theamboonlers A, Leroux-Roels G, Kuriyakose S, Leyssen M, et al. Evidence of protection against clinical and chronic hepatitis B infection 20 years after infant vaccination in a high endemicity region. Journal of viral hepatitis. 2011 May;18(5):369-75. PubMed PMID: 20384962. Pubmed Central PMCID: 3110864.
40. Lim SG, Mohammed R, Yuen MF, Kao JH. Prevention of hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus infection. Journal of gastroenterology and hepatology. 2009 Aug;24(8):1352-7. PubMed PMID: 19702903.

41. Lindh M, Uhnoo I, Blackberg J, Duberg AS, Friman S, Fischler B, et al. Treatment of chronic hepatitis B infection: an update of Swedish recommendations. Scandinavian journal of infectious diseases. 2008;40(6-7):436-50. PubMed PMID: 18584530.
42. Tran TT. Management of hepatitis B in pregnancy: weighing the options. Cleveland Clinic journal of medicine. 2009 May;76 Suppl 3:S25-9. PubMed PMID: 19465706.
43. Lagging LM, Aneman C, Nenonen N, Brandberg A, Grip L, Norkrans G, et al. Nosocomial transmission of HCV in a cardiology ward during the window phase of infection: an epidemiological and molecular investigation. Scandinavian journal of infectious diseases. 2002;34(8):580-2. PubMed PMID: 12238573.
44. Cardell K, Widell A, Fryden A, Akerlind B, Mansson AS, Franzen S, et al. Nosocomial hepatitis C in a thoracic surgery unit; retrospective findings generating a prospective study. The Journal of hospital infection. 2008 Apr;68(4):322-8. PubMed PMID: 18294726.
45. Allander T, Gruber A, Naghavi M, Beyene A, Soderstrom T, Bjorkholm M, et al. Frequent patient-to-patient transmission of hepatitis C virus in a haematology ward. Lancet. 1995 Mar 11;345(8950):603-7. PubMed PMID: 7898176.
46. Piorkowsky NY. Europe's hepatitis challenge: defusing the "viral time bomb". Journal of hepatology. 2009 Dec;51(6):1068-73. PubMed PMID: 19854528.
47. Smith BD, Morgan RL, Beckett GA, Falck-Ytter Y, Holtzman D, Teo CG, et al. Recommendations for the identification of chronic hepatitis C virus infection among persons born during 1945-1965. MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports / Centers for Disease Control. 2012 Aug 17;61(RR-4):1-32. PubMed PMID: 22895429.
48. European Association For The Study Of The L. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. Journal of hepatology. 2009 Feb;50(2):227-42. PubMed PMID: 19054588.
49. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. N Engl J Med. 2004 Oct 7;351(15):1521-31. PubMed PMID: 15470215.
50. Matsumoto A, Tanaka E, Rokuhara A, Kiyosawa K, Kumada H, Omata M, et al. Efficacy of lamivudine for preventing hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: A multicenter retrospective study of 2795 patients. Hepatol Res. 2005 Jul;32(3):173-84. PubMed PMID: 16024289.
51. Yuen MF, Seto WK, Chow DH, Tsui K, Wong DK, Ngai VW, et al. Long-term lamivudine therapy reduces the risk of long-term complications of chronic hepatitis B infection even in patients without advanced disease. Antiviral therapy. 2007;12(8):1295-303. PubMed PMID: 18240869.
52. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. Lancet. 2001 Sep 22;358(9286):958-65. PubMed PMID: 11583749.
53. Asselah T, Marcellin P. Interferon free therapy with direct acting antivirals for HCV. Liver international : official journal of the International Association

for the Study of the Liver. 2013 Feb;33 Suppl 1:93-104. PubMed PMID: 23286852.
54. Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, Bollani S, Benvegnu L, Mazzella G, et al. Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. Hepatology (Baltimore, Md). 2007 Mar;45(3):579-87. PubMed PMID: 17326216.
55. Bruno S, Zuin M, Crosignani A, Rossi S, Zadra F, Roffi L, et al. Predicting mortality risk in patients with compensated HCV-induced cirrhosis: a long-term prospective study. The American journal of gastroenterology. 2009 May;104(5):1147-58. PubMed PMID: 19352340.
56. Cardoso AC, Moucari R, Figueiredo-Mendes C, Ripault MP, Giuily N, Castelnau C, et al. Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis. Journal of hepatology. 2010 May;52(5):652-7. PubMed PMID: 20346533.
57. Singal AG, Volk ML, Jensen D, Di Bisceglie AM, Schoenfeld PS. A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2010 Mar;8(3):280-8, 8 e1. PubMed PMID: 19948249.
58. Di Bisceglie AM, Shiffman ML, Everson GT, Lindsay KL, Everhart JE, Wright EC, et al. Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon. N Engl J Med. 2008 Dec 4;359(23):2429-41. PubMed PMID: 19052125. Pubmed Central PMCID: 2606037.
59. 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 Jan;136(1):138-48. PubMed PMID: 18848939. Pubmed Central PMCID: 3749922.
60. Franceschi S, Montella M, Polesel J, La Vecchia C, Crispo A, Dal Maso L, et al. Hepatitis viruses, alcohol, and tobacco in the etiology of hepatocellular carcinoma in Italy. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2006 Apr;15(4):683-9. PubMed PMID: 16614109.
61. Hassan MM, Hwang LY, Hatten CJ, Swaim M, Li D, Abbruzzese JL, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. Hepatology (Baltimore, Md). 2002 Nov;36(5):1206-13. PubMed PMID: 12395331.
62. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, Tamimi TA, Feldstein AF, Zein NN. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology (Baltimore, Md). 2010 Jun;51(6):1972-8. PubMed PMID: 20209604.
63. Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. Hepatology (Baltimore, Md). 2010 May;51(5):1820-32. PubMed PMID: 20432259.
64. Centis E, Marzocchi R, Di Domizio S, Ciaravella MF, Marchesini G. The effect of lifestyle changes in non-alcoholic fatty liver disease. Dig Dis. 2010;28(1):267-73. PubMed PMID: 20460922.
65. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. N

Engl J Med. 2010 May 6;362(18):1675-85. PubMed PMID: 20427778. Pubmed Central PMCID: 2928471.
66. Wojcik JP, Speechley MR, Kertesz AE, Chakrabarti S, Adams PC. Natural history of C282Y homozygotes for hemochromatosis. Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie. 2002 May;16(5):297-302. PubMed PMID: 12045778.
67. Salata H, Cortes JM, Enriquez de Salamanca R, Oliva H, Castro A, Kusak E, et al. Porphyria cutanea tarda and hepatocellular carcinoma. Frequency of occurrence and related factors. Journal of hepatology. 1985;1(5):477-87. PubMed PMID: 2997323.
68. Lim HW, Mascaro JM. The porphyrias and hepatocellular carcinoma. Dermatologic clinics. 1995 Jan;13(1):135-42. PubMed PMID: 7712639.
69. Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver D. Management of hepatocellular carcinoma: an update. Hepatology (Baltimore, Md). 2011 Mar;53(3):1020-2. PubMed PMID: 21374666. Pubmed Central PMCID: 3084991.
70. Singal A, Volk ML, Waljee A, Salgia R, Higgins P, Rogers MA, et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2009 Jul;30(1):37-47. PubMed PMID: 19392863.
71. Lencioni R, Crocetti L, Della Pina MC, Cioni D. Guidelines for imaging focal lesions in liver cirrhosis. Expert review of gastroenterology & hepatology. 2008 Oct;2(5):697-703. PubMed PMID: 19072346.
72. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. Seminars in liver disease. 2010 Feb;30(1):52-60. PubMed PMID: 20175033.
73. Sangiovanni A, Colombo M. Surveillance for hepatocellular carcinoma: a standard of care, not a clinical option. Hepatology (Baltimore, Md). 2011 Dec;54(6):1898-900. PubMed PMID: 21932397.
74. Yu NC, Chaudhari V, Raman SS, Lassman C, Tong MJ, Busuttil RW, et al. CT and MRI improve detection of hepatocellular carcinoma, compared with ultrasound alone, in patients with cirrhosis. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2011 Feb;9(2):161-7. PubMed PMID: 20920597.
75. Lee KF, Chong CN, Wong J, Cheung YS, Wong J, Lai P. Long-term results of laparoscopic hepatectomy versus open hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a case-matched analysis. World journal of surgery. 2011 Oct;35(10):2268-74. PubMed PMID: 21842300. Epub 2011/08/16. eng.
76. Golfieri R, Marini E, Bazzocchi A, Fusco F, Trevisani F, Sama C, et al. Small (<or=3 cm) hepatocellular carcinoma in cirrhosis: the role of double contrast agents in MR imaging vs. multidetector-row CT. La Radiologia medica. 2009 Dec;114(8):1239-66. PubMed PMID: 19697104.
77. Kim SH, Choi BI, Lee JY, Kim SJ, So YH, Eun HW, et al. Diagnostic accuracy of multi-/single-detector row CT and contrast-enhanced MRI in the detection of hepatocellular carcinomas meeting the milan criteria before liver transplantation. Intervirology. 2008;51 Suppl 1:52-60. PubMed PMID: 18544949.
78. Lee DH, Kim SH, Lee JM, Park HS, Lee JY, Yi NJ, et al. Diagnostic performance of multidetector row computed tomography, superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging, and dual-contrast magnetic

resonance imaging in predicting the appropriateness of a transplant recipient based on milan criteria: correlation with histopathological findings. Investigative radiology. 2009 Jun;44(6):311-21. PubMed PMID: 19462486.
79. Leoni S, Piscaglia F, Golfieri R, Camaggi V, Vidili G, Pini P, et al. The impact of vascular and nonvascular findings on the noninvasive diagnosis of small hepatocellular carcinoma based on the EASL and AASLD criteria. The American journal of gastroenterology. 2010 Mar;105(3):599-609. PubMed PMID: 19935786.
80. Lok AS, Sterling RK, Everhart JE, Wright EC, Hoefs JC, Di Bisceglie AM, et al. Des-gamma-carboxy prothrombin and alpha-fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 2010 Feb;138(2):493-502. PubMed PMID: 19852963. Pubmed Central PMCID: 2819612.
81. Singal AG, Conjeevaram HS, Volk ML, Fu S, Fontana RJ, Askari F, et al. Effectiveness of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2012 May;21(5):793-9. PubMed PMID: 22374994.
82. Gopal P, Yopp AC, Waljee AK, Chiang J, Nehra M, Kandunoori P, et al. Factors that affect accuracy of alpha-fetoprotein test in detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2014 May;12(5):870-7. PubMed PMID: 24095974. Pubmed Central PMCID: 3975698.
83. Bertino G, Ardiri A, Malaguarnera M, Malaguarnera G, Bertino N, Calvagno GS. Hepatocellualar carcinoma serum markers. Seminars in oncology. 2012 Aug;39(4):410-33. PubMed PMID: 22846859.
84. Masuzaki R, Karp SJ, Omata M. New serum markers of hepatocellular carcinoma. Seminars in oncology. 2012 Aug;39(4):434-9. PubMed PMID: 22846860.
85. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol. 2004 Jul;130(7):417-22. PubMed PMID: 15042359.
86. Santi V, Trevisani F, Gramenzi A, Grignaschi A, Mirici-Cappa F, Del Poggio P, et al. Semiannual surveillance is superior to annual surveillance for the detection of early hepatocellular carcinoma and patient survival. Journal of hepatology. 2010 Aug;53(2):291-7. PubMed PMID: 20483497.
87. Santagostino E, Colombo M, Rivi M, Rumi MG, Rocino A, Linari S, et al. A 6-month versus a 12-month surveillance for hepatocellular carcinoma in 559 hemophiliacs infected with the hepatitis C virus. Blood. 2003 Jul 1;102(1):78-82. PubMed PMID: 12649165.
88. Trevisani F, De Notariis S, Rapaccini G, Farinati F, Benvegnu L, Zoli M, et al. Semiannual and annual surveillance of cirrhotic patients for hepatocellular carcinoma: effects on cancer stage and patient survival (Italian experience). The American journal of gastroenterology. 2002 Mar;97(3):734-44. PubMed PMID: 11922571.
89. Wang JH, Chang KC, Kee KM, Chen PF, Yen YH, Tseng PL, et al. Hepatocellular carcinoma surveillance at 4- vs. 12-month intervals for patients with chronic viral hepatitis: a randomized study in community. The

American journal of gastroenterology. 2013 Mar;108(3):416-24. PubMed PMID: 23318478.
90. Trinchet JC. Surveillance for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: from official recommendations to the real life. Journal of hepatology. 2011 Jun;54(6):1310-1. PubMed PMID: 21296113.
91. European Association For The Study Of The L, European Organisation For R, Treatment Of C. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. Journal of hepatology. 2012 Apr;56(4):908-43. PubMed PMID: 22424438.
92. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. Gastroenterology. 2004 Nov;127(5 Suppl 1):S35-50. PubMed PMID: 15508101.
93. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. Journal of hepatology. 2008 Feb;48(2):335-52. PubMed PMID: 18096267.
94. Kew MC, Hodkinson J, Paterson AC, Song E. Hepatitis-B virus infection in black children with hepatocellular carcinoma. Journal of medical virology. 1982;9(3):201-7. PubMed PMID: 6284871.
95. European Association for Study of L, European Organisation for R, Treatment of C. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. European journal of cancer. 2012 Mar;48(5):599-641. PubMed PMID: 22424278.
96. Iloeje UH, Yang HI, Chen CJ. Natural history of chronic hepatitis B: what exactly has REVEAL revealed? Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver. 2012 Oct;32(9):1333-41. PubMed PMID: 22510145.
97. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. Gastroenterology. 1997 Feb;112(2):463-72. PubMed PMID: 9024300.
98. Sun CA, Wu DM, Lin CC, Lu SN, You SL, Wang LY, et al. Incidence and cofactors of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma: a prospective study of 12,008 men in Taiwan. American journal of epidemiology. 2003 Apr 15;157(8):674-82. PubMed PMID: 12697571.
99. Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, Zeuzem S, et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. Annals of internal medicine. 2007 Nov 20;147(10):677-84. PubMed PMID: 18025443.
100. Schoniger-Hekele M, Muller C, Kutilek M, Oesterreicher C, Ferenci P, Gangl A. Hepatocellular carcinoma in Austria: aetiological and clinical characteristics at presentation. European journal of gastroenterology & hepatology. 2000 Aug;12(8):941-8. PubMed PMID: 10958223.
101. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sorensen HT, Vilstrup H. Risk for hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic cirrhosis: a Danish nationwide cohort study. Annals of internal medicine. 2012 Jun 19;156(12):841-7, W295. PubMed PMID: 22711076.
102. Cavazza A, Caballeria L, Floreani A, Farinati F, Bruguera M, Caroli D, et al. Incidence, risk factors, and survival of hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis: comparative analysis from two centers. Hepatology (Baltimore, Md). 2009 Oct;50(4):1162-8. PubMed PMID: 19585656.

103. Caballeria L, Pares A, Castells A, Gines A, Bru C, Rodes J. Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis: similar incidence to that in hepatitis C virus-related cirrhosis. The American journal of gastroenterology. 2001 Apr;96(4):1160-3. PubMed PMID: 11316164.
104. Silveira MG, Suzuki A, Lindor KD. Surveillance for hepatocellular carcinoma in patients with primary biliary cirrhosis. Hepatology (Baltimore, Md). 2008 Oct;48(4):1149-56. PubMed PMID: 18785621.
105. Fracanzani AL, Conte D, Fraquelli M, Taioli E, Mattioli M, Losco A, et al. Increased cancer risk in a cohort of 230 patients with hereditary hemochromatosis in comparison to matched control patients with non-iron-related chronic liver disease. Hepatology (Baltimore, Md). 2001 Mar;33(3):647-51. PubMed PMID: 11230745.
106. Yeoman AD, Al-Chalabi T, Karani JB, Quaglia A, Devlin J, Mieli-Vergani G, et al. Evaluation of risk factors in the development of hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis: Implications for follow-up and screening. Hepatology (Baltimore, Md). 2008 Sep;48(3):863-70. PubMed PMID: 18752332.
107. Teufel A, Weinmann A, Centner C, Piendl A, Lohse AW, Galle PR, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with autoimmune hepatitis. World journal of gastroenterology : WJG. 2009 Feb 7;15(5):578-82. PubMed PMID: 19195059. Pubmed Central PMCID: 2653348.
108. Elzouki AN, Eriksson S. Risk of hepatobiliary disease in adults with severe alpha 1-antitrypsin deficiency (PiZZ): is chronic viral hepatitis B or C an additional risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma? European journal of gastroenterology & hepatology. 1996 Oct;8(10):989-94. PubMed PMID: 8930564.
109. Zhou H, Ortiz-Pallardo ME, Ko Y, Fischer HP. Is heterozygous alpha-1-antitrypsin deficiency type PIZ a risk factor for primary liver carcinoma? Cancer. 2000 Jun 15;88(12):2668-76. PubMed PMID: 10870048.
110. White DL, Kanwal F, El-Serag HB. Association between nonalcoholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer, based on systematic review. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2012 Dec;10(12):1342-59 e2. PubMed PMID: 23041539. Pubmed Central PMCID: 3501546.
111. Bolondi L, Sofia S, Siringo S, Gaiani S, Casali A, Zironi G, et al. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. Gut. 2001 Feb;48(2):251-9. PubMed PMID: 11156649. Pubmed Central PMCID: 1728189.
112. Thompson Coon J, Rogers G, Hewson P, Wright D, Anderson R, Cramp M, et al. Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: systematic review and economic analysis. Health technology assessment. 2007 Sep;11(34):1-206. PubMed PMID: 17767898.
113. Sarasin FP, Giostra E, Hadengue A. Cost-effectiveness of screening for detection of small hepatocellular carcinoma in western patients with Child-Pugh class A cirrhosis. The American journal of medicine. 1996 Oct;101(4):422-34. PubMed PMID: 8873514.
114. Kaczynski J, Hansson G, Wallerstedt S. Clinical features in hepatocellular carcinoma and the impact of autopsy on diagnosis. A study of 530 cases from a low-endemicity area. Hepatogastroenterology. 2005 Nov-Dec;52(66):1798-802. PubMed PMID: 16334780.

115. Kaczynski J, Hansson G, Wallerstedt S. Metastases in cases with hepatocellular carcinoma in relation to clinicopathologic features of the tumor. An autopsy study from a low endemic area. Acta oncologica. 1995;34(1):43-8. PubMed PMID: 7865235.
116. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. Journal of hepatology. 2001 Sep;35(3):421-30. PubMed PMID: 11592607.
117. Bruix J, Sherman M, Practice Guidelines Committee AAftSoLD. Management of hepatocellular carcinoma. Hepatology (Baltimore, Md). 2005 Nov;42(5):1208-36. PubMed PMID: 16250051.
118. Kudo M, Tochio H. Intranodular blood supply correlates well with biological malignancy grade determined by tumor growth rate in pathologically proven hepatocellular carcinoma. Oncology. 2008;75 Suppl 1:55-64. PubMed PMID: 19092273.
119. Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Sole M, Ayuso JR, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. Hepatology (Baltimore, Md). 2008 Jan;47(1):97-104. PubMed PMID: 18069697.
120. Bolondi L, Gaiani S, Celli N, Golfieri R, Grigioni WF, Leoni S, et al. Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: the problem of hypovascular hepatocellular carcinoma. Hepatology (Baltimore, Md). 2005 Jul;42(1):27-34. PubMed PMID: 15954118.
121. Gish RG, Lencioni R, Di Bisceglie AM, Raoul JL, Mazzaferro V. Role of the multidisciplinary team in the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Expert review of gastroenterology & hepatology. 2012 Apr;6(2):173-85. PubMed PMID: 22375523.
122. Becker-Weidman DJ, Kalb B, Sharma P, Kitajima HD, Lurie CR, Chen Z, et al. Hepatocellular carcinoma lesion characterization: single-institution clinical performance review of multiphase gadolinium-enhanced MR imaging--comparison to prior same-center results after MR systems improvements. Radiology. 2011 Dec;261(3):824-33. PubMed PMID: 21969663.
123. Addley HC, Griffin N, Shaw AS, Mannelli L, Parker RA, Aitken S, et al. Accuracy of hepatocellular carcinoma detection on multidetector CT in a transplant liver population with explant liver correlation. Clinical radiology. 2011 Apr;66(4):349-56. PubMed PMID: 21295772.
124. Colli A, Fraquelli M, Casazza G, Massironi S, Colucci A, Conte D, et al. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. The American journal of gastroenterology. 2006 Mar;101(3):513-23. PubMed PMID: 16542288.
125. Choi JW, Lee JM, Kim SJ, Yoon JH, Baek JH, Han JK, et al. Hepatocellular carcinoma: imaging patterns on gadoxetic acid-enhanced MR Images and their value as an imaging biomarker. Radiology. 2013 Jun;267(3):776-86. PubMed PMID: 23401584.
126. Bartolozzi C, Battaglia V, Bargellini I, Bozzi E, Campani D, Pollina LE, et al. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of 102 nodules in cirrhosis: correlation with histological findings on explanted livers. Abdominal imaging. 2013 Apr;38(2):290-6. PubMed PMID: 23053453.

127. Golfieri R, Grazioli L, Orlando E, Dormi A, Lucidi V, Corcioni B, et al. Which is the best MRI marker of malignancy for atypical cirrhotic nodules: hypointensity in hepatobiliary phase alone or combined with other features? Classification after Gd-EOB-DTPA administration. Journal of magnetic resonance imaging : JMRI. 2012 Sep;36(3):648-57. PubMed PMID: 22592930.
128. Sherman M. The radiological diagnosis of hepatocellular carcinoma. The American journal of gastroenterology. 2010 Mar;105(3):610-2. PubMed PMID: 20203642.
129. Lim KS. Diffusion-weighted MRI of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. Clinical radiology. 2014 Jan;69(1):1-10. PubMed PMID: 24034549.
130. Wu LM, Xu JR, Lu Q, Hua J, Chen J, Hu J. A pooled analysis of diffusion-weighted imaging in the diagnosis of hepatocellular carcinoma in chronic liver diseases. Journal of gastroenterology and hepatology. 2013 Feb;28(2):227-34. PubMed PMID: 23190006.
131. Bruix J, Gores GJ, Mazzaferro V. Hepatocellular carcinoma: clinical frontiers and perspectives. Gut. 2014 May;63(5):844-55. PubMed PMID: 24531850.
132. Schima W, Hammerstingl R, Catalano C, Marti-Bonmati L, Rummeny EJ, Montero FT, et al. Quadruple-phase MDCT of the liver in patients with suspected hepatocellular carcinoma: effect of contrast material flow rate. AJR American journal of roentgenology. 2006 Jun;186(6):1571-9. PubMed PMID: 16714645.
133. Yanaga Y, Awai K, Nakaura T, Namimoto T, Oda S, Funama Y, et al. Optimal contrast dose for depiction of hypervascular hepatocellular carcinoma at dynamic CT using 64-MDCT. AJR American journal of roentgenology. 2008 Apr;190(4):1003-9. PubMed PMID: 18356448.
134. Claudon M, Cosgrove D, Albrecht T, Bolondi L, Bosio M, Calliada F, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) - update 2008. Ultraschall in der Medizin. 2008 Feb;29(1):28-44. PubMed PMID: 18270887.
135. Tarantino L, Francica G, Sordelli I, Esposito F, Giorgio A, Sorrentino P, et al. Diagnosis of benign and malignant portal vein thrombosis in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma: color Doppler US, contrast-enhanced US, and fine-needle biopsy. Abdominal imaging. 2006 Sep-Oct;31(5):537-44. PubMed PMID: 16865315.
136. Rohren EM, Turkington TG, Coleman RE. Clinical applications of PET in oncology. Radiology. 2004 May;231(2):305-32. PubMed PMID: 15044750.
137. Sun L, Guan YS, Pan WM, Chen GB, Luo ZM, Wei JH, et al. Highly metabolic thrombus of the portal vein: 18F fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computer tomography demonstration and clinical significance in hepatocellular carcinoma. World journal of gastroenterology : WJG. 2008 Feb 28;14(8):1212-7. PubMed PMID: 18300346. Pubmed Central PMCID: 2690668.
138. Brancatelli G, Federle MP, Grazioli L, Carr BI. Hepatocellular carcinoma in noncirrhotic liver: CT, clinical, and pathologic findings in 39 U.S. residents. Radiology. 2002 Jan;222(1):89-94. PubMed PMID: 11756710.
139. Kim SH, Lim HK, Lee WJ, Cho JM, Jang HJ. Needle-tract implantation in hepatocellular carcinoma: frequency and CT findings after biopsy with a 19.5-gauge automated biopsy gun. Abdominal imaging. 2000 May-Jun;25(3):246-50. PubMed PMID: 10823443.
140. Louha M, Nicolet J, Zylberberg H, Sabile A, Vons C, Vona G, et al. Liver resection and needle liver biopsy cause hematogenous dissemination of liver

cells. Hepatology (Baltimore, Md). 1999 Mar;29(3):879-82. PubMed PMID: 10051492.
141. Bru C, Maroto A, Bruix J, Faus R, Bianchi L, Calvet X, et al. Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration biopsy in patients with hepatocellular carcinoma. Dig Dis Sci. 1989 Nov;34(11):1765-9. PubMed PMID: 2555123.
142. Batts KP, Ludwig J. Chronic hepatitis. An update on terminology and reporting. The American journal of surgical pathology. 1995 Dec;19(12):1409-17. PubMed PMID: 7503362.
143. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. Journal of hepatology. 1995 Jun;22(6):696-9. PubMed PMID: 7560864.
144. Anatelli F, Chuang ST, Yang XJ, Wang HL. Value of glypican 3 immunostaining in the diagnosis of hepatocellular carcinoma on needle biopsy. American journal of clinical pathology. 2008 Aug;130(2):219-23. PubMed PMID: 18628090.
145. Wee A. Diagnostic utility of immunohistochemistry in hepatocellular carcinoma, its variants and their mimics. Applied immunohistochemistry & molecular morphology : AIMM / official publication of the Society for Applied Immunohistochemistry. 2006 Sep;14(3):266-72. PubMed PMID: 16932016.
146. Edmonsson H, Steiner P. Primary carcinoma of the liver: a study of 100 cases among 48900 necropsies. Cancer. 1954:462-503.
147. Pomfret EA, Washburn K, Wald C, Nalesnik MA, Douglas D, Russo M, et al. Report of a national conference on liver allocation in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2010 Mar;16(3):262-78. PubMed PMID: 20209641.
148. Roskams T. Liver stem cells and their implication in hepatocellular and cholangiocarcinoma. Oncogene. 2006 Jun 26;25(27):3818-22. PubMed PMID: 16799623.
149. Plessier A, Codes L, Consigny Y, Sommacale D, Dondero F, Cortes A, et al. Underestimation of the influence of satellite nodules as a risk factor for post-transplantation recurrence in patients with small hepatocellular carcinoma. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2004 Feb;10(2 Suppl 1):S86-90. PubMed PMID: 14762846.
150. Bioulac-Sage P, Laumonier H, Couchy G, Le Bail B, Sa Cunha A, Rullier A, et al. Hepatocellular adenoma management and phenotypic classification: the Bordeaux experience. Hepatology (Baltimore, Md). 2009 Aug;50(2):481-9. PubMed PMID: 19585623.
151. Libbrecht L, Desmet V, Roskams T. Preneoplastic lesions in human hepatocarcinogenesis. Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver. 2005 Feb;25(1):16-27. PubMed PMID: 15698394.
152. Desmet VJ. East-West pathology agreement on precancerous liver lesions and early hepatocellular carcinoma. Hepatology (Baltimore, Md). 2009 Feb;49(2):355-7. PubMed PMID: 19127518.
153. Kojiro M, Wanless IR, Alves V, Badve S, Balabaud C, Bedossa P, et al. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the

International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. HEPATOLOGY 2009; 49. DOI: 10.1002/hep.22709.
154. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. Cancer. 1985 Aug 15;56(4):918-28. PubMed PMID: 2990661.
155. Pons F, Varela M, Llovet JM. Staging systems in hepatocellular carcinoma. HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association. 2005;7(1):35-41. PubMed PMID: 18333159. Pubmed Central PMCID: 2023920.
156. Farinati F, Rinaldi M, Gianni S, Naccarato R. How should patients with hepatocellular carcinoma be staged? Validation of a new prognostic system. Cancer. 2000 Dec 1;89(11):2266-73. PubMed PMID: 11147597.
157. Ueno S, Tanabe G, Sako K, Hiwaki T, Hokotate H, Fukukura Y, et al. Discrimination value of the new western prognostic system (CLIP score) for hepatocellular carcinoma in 662 Japanese patients. Cancer of the Liver Italian Program. Hepatology (Baltimore, Md). 2001 Sep;34(3):529-34. PubMed PMID: 11526539.
158. Grieco A, Pompili M, Caminiti G, Miele L, Covino M, Alfei B, et al. Prognostic factors for survival in patients with early-intermediate hepatocellular carcinoma undergoing non-surgical therapy: comparison of Okuda, CLIP, and BCLC staging systems in a single Italian centre. Gut. 2005 Mar;54(3):411-8. PubMed PMID: 15710992. Pubmed Central PMCID: 1774422.
159. Nanashima A, Masuda J, Miuma S, Sumida Y, Nonaka T, Tanaka K, et al. Selection of treatment modality for hepatocellular carcinoma according to the modified Japan Integrated Staging score. World journal of gastroenterology : WJG. 2008 Jan 7;14(1):58-63. PubMed PMID: 18176962. Pubmed Central PMCID: 2673392.
160. Leung TW, Tang AM, Zee B, Lau WY, Lai PB, Leung KL, et al. Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system: a study based on 926 patients. Cancer. 2002 Mar 15;94(6):1760-9. PubMed PMID: 11920539.
161. Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, Rached AA, Beaugrand M, Chastang C. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. Journal of hepatology. 1999 Jul;31(1):133-41. PubMed PMID: 10424293.
162. Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, Askari F, Conjeevaram HS, Su GL, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. Hepatology (Baltimore, Md). 2005 Apr;41(4):707-16. PubMed PMID: 15795889.
163. Cillo U, Bassanello M, Vitale A, Grigoletto FA, Burra P, Fagiuoli S, et al. The critical issue of hepatocellular carcinoma prognostic classification: which is the best tool available? Journal of hepatology. 2004 Jan;40(1):124-31. PubMed PMID: 14672623.
164. Cillo U, Vitale A, Grigoletto F, Farinati F, Brolese A, Zanus G, et al. Prospective validation of the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system. Journal of hepatology. 2006 Apr;44(4):723-31. PubMed PMID: 16488051.

165. Vitale A, Saracino E, Boccagni P, Brolese A, D'Amico F, Gringeri E, et al. Validation of the BCLC prognostic system in surgical hepatocellular cancer patients. Transplantation proceedings. 2009 May;41(4):1260-3. PubMed PMID: 19460533.
166. Yeung YP, Lo CM, Liu CL, Wong BC, Fan ST, Wong J. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma. The American journal of gastroenterology. 2005 Sep;100(9):1995-2004. PubMed PMID: 16128944.
167. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. Hepatology (Baltimore, Md). 1999 Dec;30(6):1434-40. PubMed PMID: 10573522.
168. Arii S, Yamaoka Y, Futagawa S, Inoue K, Kobayashi K, Kojiro M, et al. Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan. Hepatology (Baltimore, Md). 2000 Dec;32(6):1224-9. PubMed PMID: 11093728.
169. Fong Y, Sun RL, Jarnagin W, Blumgart LH. An analysis of 412 cases of hepatocellular carcinoma at a Western center. Ann Surg. 1999 Jun;229(6):790-9; discussion 9-800. PubMed PMID: 10363892. Pubmed Central PMCID: 1420825.
170. Grazi GL, Ercolani G, Pierangeli F, Del Gaudio M, Cescon M, Cavallari A, et al. Improved results of liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis give the procedure added value. Ann Surg. 2001 Jul;234(1):71-8. PubMed PMID: 11420485. Pubmed Central PMCID: 1421950.
171. Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia-Pagan JC, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. Gastroenterology. 1996 Oct;111(4):1018-22. PubMed PMID: 8831597.
172. Cunningham SC, Tsai S, Marques HP, Mira P, Cameron A, Barroso E, et al. Management of early hepatocellular carcinoma in patients with well-compensated cirrhosis. Annals of surgical oncology. 2009 Jul;16(7):1820-31. PubMed PMID: 19267161.
173. Poon RT, Fan ST. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma: patient selection and postoperative outcome. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2004 Feb;10(2 Suppl 1):S39-45. PubMed PMID: 14762838.
174. Verslype C, Van Cutsem E, Dicato M, Arber N, Berlin JD, Cunningham D, et al. The management of hepatocellular carcinoma. Current expert opinion and recommendations derived from the 10th World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2008. Ann Oncol. 2009 Jun;20 Suppl 7:vii1-vii6. PubMed PMID: 19497945.
175. Houben KW, McCall JL. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in patients without underlying liver disease: a systematic review. Liver transplantation and surgery : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 1999 Mar;5(2):91-5. PubMed PMID: 10071346.
176. Marin-Hargreaves G, Azoulay D, Bismuth H. Hepatocellular carcinoma: surgical indications and results. Critical reviews in oncology/hematology. 2003 Jul;47(1):13-27. PubMed PMID: 12853096.

177. Fan ST, Poon RT, Yeung C, Lam CM, Lo CM, Yuen WK, et al. Outcome after partial hepatectomy for hepatocellular cancer within the Milan criteria. The British journal of surgery. 2011 Sep;98(9):1292-300. PubMed PMID: 21656513.
178. Yeh CN, Chen MF, Lee WC, Jeng LB. Prognostic factors of hepatic resection for hepatocellular carcinoma with cirrhosis: univariate and multivariate analysis. J Surg Oncol. 2002 Dec;81(4):195-202. PubMed PMID: 12451624.
179. Okada S, Shimada K, Yamamoto J, Takayama T, Kosuge T, Yamasaki S, et al. Predictive factors for postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 1994 Jun;106(6):1618-24. PubMed PMID: 8194710.
180. Poon RT, Fan ST. Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: how I do it. Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery. 2005;12(1):31-7. PubMed PMID: 15754097.
181. Chang WT, Kao WY, Chau GY, Su CW, Lei HJ, Wu JC, et al. Hepatic resection can provide long-term survival of patients with non-early-stage hepatocellular carcinoma: extending the indication for resection? Surgery. 2012 Nov;152(5):809-20. PubMed PMID: 22766361.
182. Pelletier SJ, Fu S, Thyagarajan V, Romero-Marrero C, Batheja MJ, Punch JD, et al. An intention-to-treat analysis of liver transplantation for hepatocellular carcinoma using organ procurement transplant network data. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2009 Aug;15(8):859-68. PubMed PMID: 19642139.
183. Dutkowski P, De Rougemont O, Mullhaupt B, Clavien PA. Current and future trends in liver transplantation in Europe. Gastroenterology. 2010 Mar;138(3):802-9 e1-4. PubMed PMID: 20096694.
184. Xiaohong S, Huikai L, Feng W, Ti Z, Yunlong C, Qiang L. Clinical significance of lymph node metastasis in patients undergoing partial hepatectomy for hepatocellular carcinoma. World journal of surgery. 2010 May;34(5):1028-33. PubMed PMID: 20174806.
185. Nanashima A, Sumida Y, Abo T, Takeshita H, Hidaka S, Sawai T, et al. Trisectionectomy for large hepatocellular carcinoma using the liver hanging maneuver. Eur J Surg Oncol. 2009 Mar;35(3):326-30. PubMed PMID: 18316172.
186. Le Treut YP, Hardwigsen J, Ananian P, Saisse J, Gregoire E, Richa H, et al. Resection of hepatocellular carcinoma with tumor thrombus in the major vasculature. A European case-control series. Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract. 2006 Jun;10(6):855-62. PubMed PMID: 16769542.
187. Vauthey JN, Lauwers GY, Esnaola NF, Do KA, Belghiti J, Mirza N, et al. Simplified staging for hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol. 2002 Mar 15;20(6):1527-36. PubMed PMID: 11896101.
188. Shi M, Zhang CQ, Zhang YQ, Liang XM, Li JQ. Micrometastases of solitary hepatocellular carcinoma and appropriate resection margin. World journal of surgery. 2004 Apr;28(4):376-81. PubMed PMID: 15022021.
189. Strasberg SM. Nomenclature of hepatic anatomy and resections: a review of the Brisbane 2000 system. Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery. 2005;12(5):351-5. PubMed PMID: 16258801.
190. Hasegawa K, Kokudo N, Imamura H, Matsuyama Y, Aoki T, Minagawa M, et al. Prognostic impact of anatomic resection for hepatocellular carcinoma.

Ann Surg. 2005 Aug;242(2):252-9. PubMed PMID: 16041216. Pubmed Central PMCID: 1357731.
191. Regimbeau JM, Kianmanesh R, Farges O, Dondero F, Sauvanet A, Belghiti J. Extent of liver resection influences the outcome in patients with cirrhosis and small hepatocellular carcinoma. Surgery. 2002 Mar;131(3):311-7. PubMed PMID: 11894036.
192. Ariizumi S, Yamamoto M, Ohtsubo T, Katsuragawa H, Katagiri S, Takasaki K. Step classification is useful for the determination of indications for systematized hepatectomy in hepatocellular carcinoma. Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery. 2005;12(5):371-7. PubMed PMID: 16258805.
193. Tanaka K, Shimada H, Matsumoto C, Matsuo K, Nagano Y, Endo I, et al. Anatomic versus limited nonanatomic resection for solitary hepatocellular carcinoma. Surgery. 2008 May;143(5):607-15. PubMed PMID: 18436008.
194. Shi M, Guo RP, Lin XJ, Zhang YQ, Chen MS, Zhang CQ, et al. Partial hepatectomy with wide versus narrow resection margin for solitary hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. Ann Surg. 2007 Jan;245(1):36-43. PubMed PMID: 17197963. Pubmed Central PMCID: 1867934.
195. Eguchi S, Kanematsu T, Arii S, Okazaki M, Okita K, Omata M, et al. Comparison of the outcomes between an anatomical subsegmentectomy and a non-anatomical minor hepatectomy for single hepatocellular carcinomas based on a Japanese nationwide survey. Surgery. 2008 Apr;143(4):469-75. PubMed PMID: 18374043.
196. Yamamoto M, Takasaki K, Ohtsubo T, Katsuragawa H, Fukuda C, Katagiri S. Effectiveness of systematized hepatectomy with Glisson's pedicle transection at the hepatic hilus for small nodular hepatocellular carcinoma: retrospective analysis. Surgery. 2001 Sep;130(3):443-8. PubMed PMID: 11562668.
197. Dahiya D, Wu TJ, Lee CF, Chan KM, Lee WC, Chen MF. Minor versus major hepatic resection for small hepatocellular carcinoma (HCC) in cirrhotic patients: a 20-year experience. Surgery. 2010 May;147(5):676-85. PubMed PMID: 20004441.
198. Gurusamy KS, Pamecha V, Sharma D, Davidson BR. Techniques for liver parenchymal transection in liver resection. Cochrane Database Syst Rev. 2009 (1):CD006880. PubMed PMID: 19160307.
199. Kooby DA, Stockman J, Ben-Porat L, Gonen M, Jarnagin WR, Dematteo RP, et al. Influence of transfusions on perioperative and long-term outcome in patients following hepatic resection for colorectal metastases. Ann Surg. 2003 Jun;237(6):860-9; discussion 9-70. PubMed PMID: 12796583. Pubmed Central PMCID: 1514683.
200. Capussotti L, Muratore A, Ferrero A, Massucco P, Ribero D, Polastri R. Randomized clinical trial of liver resection with and without hepatic pedicle clamping. The British journal of surgery. 2006 Jun;93(6):685-9. PubMed PMID: 16703653.
201. Pringle JH. V. Notes on the Arrest of Hepatic Hemorrhage Due to Trauma. Ann Surg. 1908 Oct;48(4):541-9. PubMed PMID: 17862242. Pubmed Central PMCID: 1406963.
202. Gurusamy KS, Sheth H, Kumar Y, Sharma D, Davidson BR. Methods of vascular occlusion for elective liver resections. Cochrane Database Syst Rev. 2009 (1):CD007632. PubMed PMID: 19160340.

203. Belghiti J, Noun R, Malafosse R, Jagot P, Sauvanet A, Pierangeli F, et al. Continuous versus intermittent portal triad clamping for liver resection: a controlled study. Ann Surg. 1999 Mar;229(3):369-75. PubMed PMID: 10077049. Pubmed Central PMCID: 1191702.
204. Petrowsky H, McCormack L, Trujillo M, Selzner M, Jochum W, Clavien PA. A prospective, randomized, controlled trial comparing intermittent portal triad clamping versus ischemic preconditioning with continuous clamping for major liver resection. Ann Surg. 2006 Dec;244(6):921-8; discussion 8-30. PubMed PMID: 17122617. Pubmed Central PMCID: 1856627.
205. Belghiti J, Noun R, Zante E, Ballet T, Sauvanet A. Portal triad clamping or hepatic vascular exclusion for major liver resection. A controlled study. Ann Surg. 1996 Aug;224(2):155-61. PubMed PMID: 8757378. Pubmed Central PMCID: 1235336.
206. Gurusamy KS, Li J, Sharma D, Davidson BR. Cardiopulmonary interventions to decrease blood loss and blood transfusion requirements for liver resection. Cochrane Database Syst Rev. 2009 (4):CD007338. PubMed PMID: 19821405.
207. Lai EC, Fan ST, Lo CM, Chu KM, Liu CL. Anterior approach for difficult major right hepatectomy. World journal of surgery. 1996 Mar-Apr;20(3):314-7; discussion 8. PubMed PMID: 8661837.
208. Belghiti J, Guevara OA, Noun R, Saldinger PF, Kianmanesh R. Liver hanging maneuver: a safe approach to right hepatectomy without liver mobilization. J Am Coll Surg. 2001 Jul;193(1):109-11. PubMed PMID: 11442247.
209. Liu CL, Fan ST, Cheung ST, Lo CM, Ng IO, Wong J. Anterior approach versus conventional approach right hepatic resection for large hepatocellular carcinoma: a prospective randomized controlled study. Ann Surg. 2006 Aug;244(2):194-203. PubMed PMID: 16858181. Pubmed Central PMCID: 1602174.
210. Kim SH, Park SJ, Lee SA, Lee WJ, Park JW, Hong EK, et al. Various liver resections using hanging maneuver by three glisson's pedicles and three hepatic veins. Ann Surg. 2007 Feb;245(2):201-5. PubMed PMID: 17245172. Pubmed Central PMCID: 1876991.
211. Xiong JJ, Altaf K, Javed MA, Huang W, Mukherjee R, Mai G, et al. Meta-analysis of laparoscopic vs open liver resection for hepatocellular carcinoma. World journal of gastroenterology : WJG. 2012 Dec 7;18(45):6657-68. PubMed PMID: 23236242. Pubmed Central PMCID: 3516221.
212. Choi SB, Park JS, Kim JK, Hyung WJ, Kim KS, Yoon DS, et al. Early experiences of robotic-assisted laparoscopic liver resection. Yonsei medical journal. 2008 Aug 30;49(4):632-8. PubMed PMID: 18729307. Pubmed Central PMCID: 2615291.
213. Yamashita Y, Hamatsu T, Rikimaru T, Tanaka S, Shirabe K, Shimada M, et al. Bile leakage after hepatic resection. Ann Surg. 2001 Jan;233(1):45-50. PubMed PMID: 11141224. Pubmed Central PMCID: 1421165.
214. Gurusamy KS, Samraj K, Davidson BR. Routine abdominal drainage for uncomplicated liver resection. Cochrane Database Syst Rev. 2007 (3):CD006232. PubMed PMID: 17636837.
215. Belghiti J, Regimbeau JM, Durand F, Kianmanesh AR, Dondero F, Terris B, et al. Resection of hepatocellular carcinoma: a European experience on 328 cases. Hepatogastroenterology. 2002 Jan-Feb;49(43):41-6. PubMed PMID: 11941981.

216. Jaeck D, Bachellier P, Oussoultzoglou E, Weber JC, Wolf P. Surgical resection of hepatocellular carcinoma. Post-operative outcome and long-term results in Europe: an overview. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2004 Feb;10(2 Suppl 1):S58-63. PubMed PMID: 14762841.
217. Kobayashi S, Gotohda N, Nakagohri T, Takahashi S, Konishi M, Kinoshita T. Risk factors of surgical site infection after hepatectomy for liver cancers. World journal of surgery. 2009 Feb;33(2):312-7. PubMed PMID: 19023613.
218. Vivarelli M, Zanello M, Zanfi C, Cucchetti A, Ravaioli M, Del Gaudio M, et al. Prophylaxis for venous thromboembolism after resection of hepatocellular carcinoma on cirrhosis: is it necessary? World journal of gastroenterology : WJG. 2010 May 7;16(17):2146-50. PubMed PMID: 20440855. Pubmed Central PMCID: 2864840.
219. Brunello F, Veltri A, Carucci P, Pagano E, Ciccone G, Moretto P, et al. Radiofrequency ablation versus ethanol injection for early hepatocellular carcinoma: A randomized controlled trial. Scandinavian journal of gastroenterology. 2008;43(6):727-35. PubMed PMID: 18569991. Epub 2008/06/24. eng.
220. Kuang M, Xie XY, Huang C, Wang Y, Lin MX, Xu ZF, et al. Long-term outcome of percutaneous ablation in very early-stage hepatocellular carcinoma. Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract. 2011 Dec;15(12):2165-71. PubMed PMID: 21972056. Epub 2011/10/06. eng.
221. Li WH, Ma KW, Cheng M, Chui KH, Chan PT, Chu WH, et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: a survival analysis of 117 patients. ANZ journal of surgery. 2010 Oct;80(10):714-21. PubMed PMID: 21040332. Epub 2010/11/03. eng.
222. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. Gut. 2005 Aug;54(8):1151-6. PubMed PMID: 16009687. Pubmed Central PMCID: PMC1774888. Epub 2005/07/13. eng.
223. Liu JG, Wang YJ, Du Z. Radiofrequency ablation in the treatment of small hepatocellular carcinoma: a meta analysis. World journal of gastroenterology : WJG. 2010 Jul 21;16(27):3450-6. PubMed PMID: 20632451. Pubmed Central PMCID: PMC2904895. Epub 2010/07/16. eng.
224. Tiong L, Maddern GJ. Systematic review and meta-analysis of survival and disease recurrence after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. The British journal of surgery. 2011 Sep;98(9):1210-24. PubMed PMID: 21766289. Epub 2011/07/19. eng.
225. Itoh S, Ikeda Y, Kawanaka H, Okuyama T, Kawasaki K, Eguchi D, et al. Efficacy of surgical microwave therapy in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. Annals of surgical oncology. 2011 Dec;18(13):3650-6. PubMed PMID: 21674268. Epub 2011/06/16. eng.
226. Liu FY, Yu XL, Liang P, Cheng ZG, Han ZY, Dong BW, et al. Microwave ablation assisted by a real-time virtual navigation system for hepatocellular carcinoma undetectable by conventional ultrasonography. European journal of radiology. 2012 Jul;81(7):1455-9. PubMed PMID: 21477961. Epub 2011/04/12. eng.

227. Poggi G, Montagna B, P DIC, Riva G, Bernardo G, Mazzucco M, et al. Microwave ablation of hepatocellular carcinoma using a new percutaneous device: preliminary results. Anticancer research. 2013 Mar;33(3):1221-7. PubMed PMID: 23482806. Epub 2013/03/14. eng.
228. Swan RZ, Sindram D, Martinie JB, Iannitti DA. Operative microwave ablation for hepatocellular carcinoma: complications, recurrence, and long-term outcomes. Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract. 2013 Apr;17(4):719-29. PubMed PMID: 23404173. Epub 2013/02/14. eng.
229. Takami Y, Ryu T, Wada Y, Saitsu H. Evaluation of intraoperative microwave coagulo-necrotic therapy (MCN) for hepatocellular carcinoma: a single center experience of 719 consecutive cases. Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences. 2013 Mar;20(3):332-41. PubMed PMID: 22710886. Pubmed Central PMCID: PMC3590403. Epub 2012/06/20. eng.
230. Kwon JH, Bae SH, Kim JY, Choi BO, Jang HS, Jang JW, et al. Long-term effect of stereotactic body radiation therapy for primary hepatocellular carcinoma ineligible for local ablation therapy or surgical resection. Stereotactic radiotherapy for liver cancer. BMC cancer. 2010;10:475. PubMed PMID: 20813065. Pubmed Central PMCID: PMC2940809. Epub 2010/09/04. eng.
231. Takeda A, Sanuki N, Eriguchi T, Kobayashi T, Iwabutchi S, Matsunaga K, et al. Stereotactic ablative body radiotherapy for previously untreated solitary hepatocellular carcinoma. Journal of gastroenterology and hepatology. 2013 Aug 8. PubMed PMID: 23927053. Epub 2013/08/10. Eng.
232. Cassera MA, Potter KW, Ujiki MB, Swanstrom LL, Hansen PD. Computed tomography (CT)-guided versus laparoscopic radiofrequency ablation: a single-institution comparison of morbidity rates and hospital costs. Surgical endoscopy. 2011 Apr;25(4):1088-95. PubMed PMID: 20848143. Epub 2010/09/18. eng.
233. Herbold T, Wahba R, Bangard C, Demir M, Drebber U, Stippel DL. The laparoscopic approach for radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma--indication, technique and results. Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft fur Chirurgie. 2013 Jan;398(1):47-53. PubMed PMID: 23093087. Epub 2012/10/25. eng.
234. Ni JY, Liu SS, Xu LF, Sun HL, Chen YT. Meta-analysis of radiofrequency ablation in combination with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. World journal of gastroenterology : WJG. 2013 Jun 28;19(24):3872-82. PubMed PMID: 23840128. Pubmed Central PMCID: 3699038.
235. Xu G, Qi FZ, Zhang JH, Cheng GF, Cai Y, Miao Y. Meta-analysis of surgical resection and radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma. World journal of surgical oncology. 2012;10:163. PubMed PMID: 22897815. Pubmed Central PMCID: PMC3491005. Epub 2012/08/18. eng.
236. Zhou Y, Zhao Y, Li B, Xu D, Yin Z, Xie F, et al. Meta-analysis of radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma. BMC gastroenterology. 2010;10:78. PubMed PMID: 20618937. Pubmed Central PMCID: PMC2914087. Epub 2010/07/14. eng.
237. Perkins JD. Seeding risk following percutaneous approach to hepatocellular carcinoma. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver

Transplantation Society. 2007 Nov;13(11):1603. PubMed PMID: 17969186. Epub 2007/10/31. eng.
238. Koda M, Murawaki Y, Hirooka Y, Kitamoto M, Ono M, Sakaeda H, et al. Complications of radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in a multicenter study: An analysis of 16 346 treated nodules in 13 283 patients. Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology. 2012 May 10. PubMed PMID: 22583706. English.
239. Liang P, Wang Y, Yu X, Dong B. Malignant liver tumors: treatment with percutaneous microwave ablation--complications among cohort of 1136 patients. Radiology. 2009 Jul;251(3):933-40. PubMed PMID: 19304921. English.
240. Altekruse SF, McGlynn KA, Dickie LA, Kleiner DE. Hepatocellular carcinoma confirmation, treatment, and survival in surveillance, epidemiology, and end results registries, 1992-2008. Hepatology (Baltimore, Md). 2012 Feb;55(2):476-82. PubMed PMID: 21953588. Epub 2011/09/29. eng.
241. Francica G, Saviano A, De Sio I, De Matthaeis N, Brunello F, Cantamessa A, et al. Long-term effectiveness of radiofrequency ablation for solitary small hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of 363 patients. Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver. 2013 Apr;45(4):336-41. PubMed PMID: 23245589.
242. Shiina S, Tateishi R, Arano T, Uchino K, Enooku K, Nakagawa H, et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: 10-year outcome and prognostic factors. The American journal of gastroenterology. 2012 Apr;107(4):569-77; quiz 78. PubMed PMID: 22158026. Pubmed Central PMCID: PMC3321437. Epub 2011/12/14. eng.
243. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. Lancet Oncol. 2009 Jan;10(1):35-43. PubMed PMID: 19058754. Epub 2008/12/09. eng.
244. NLTR, Nordic Liver Transplant Registry. www.scandiatransplant.org/organ-allocation.
245. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med. 1996 Mar 14;334(11):693-9. PubMed PMID: 8594428. Epub 1996/03/14. eng.
246. Bruix J, Fuster J, Llovet JM. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Foucault pendulum versus evidence-based decision. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2003 Jul;9(7):700-2. PubMed PMID: 12827556. Epub 2003/06/27. eng.
247. Jonas S, Bechstein WO, Steinmuller T, Herrmann M, Radke C, Berg T, et al. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. Hepatology (Baltimore, Md). 2001 May;33(5):1080-6. PubMed PMID: 11343235. Epub 2001/05/09. eng.
248. Zheng Z, Liang W, Milgrom DP, Zheng Z, Schroder PM, Kong NS, et al. Liver transplantation versus liver resection in the treatment of hepatocellular

carcinoma: a meta-analysis of observational studies. Transplantation. 2014 Jan 27;97(2):227-34. PubMed PMID: 24142034.
249. Fisher RA, Kulik LM, Freise CE, Lok AS, Shearon TH, Brown RS, Jr., et al. Hepatocellular carcinoma recurrence and death following living and deceased donor liver transplantation. Am J Transplant. 2007 Jun;7(6):1601-8. PubMed PMID: 17511683. Epub 2007/05/22. eng.
250. Hwang S, Lee SG, Joh JW, Suh KS, Kim DG. Liver transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma in Korea: comparison between cadaveric donor and living donor liver transplantations. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2005 Oct;11(10):1265-72. PubMed PMID: 16184545. Epub 2005/09/27. eng.
251. Lopez PM, Villanueva A, Roayaie S, Llovet JM. Neoadjuvant therapies for hepatocellular carcinoma before liver transplantation: a critical appraisal. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2006 Dec;12(12):1747-54. PubMed PMID: 17133591.
252. Maddala YK, Stadheim L, Andrews JC, Burgart LJ, Rosen CB, Kremers WK, et al. Drop-out rates of patients with hepatocellular cancer listed for liver transplantation: outcome with chemoembolization. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2004 Mar;10(3):449-55. PubMed PMID: 15004776.
253. Porrett PM, Peterman H, Rosen M, Sonnad S, Soulen M, Markmann JF, et al. Lack of benefit of pre-transplant locoregional hepatic therapy for hepatocellular cancer in the current MELD era. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2006 Apr;12(4):665-73. PubMed PMID: 16482577.
254. Yao FY, Kinkhabwala M, LaBerge JM, Bass NM, Brown R, Jr., Kerlan R, et al. The impact of pre-operative loco-regional therapy on outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Am J Transplant. 2005 Apr;5(4 Pt 1):795-804. PubMed PMID: 15760404.
255. Mazzaferro V, Battiston C, Perrone S, Pulvirenti A, Regalia E, Romito R, et al. Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study. Ann Surg. 2004 Nov;240(5):900-9. PubMed PMID: 15492574. Pubmed Central PMCID: 1356498.
256. Marin HL, Furth EE, Olthoff K, Shaked A, Soulen MC. Histopathologic outcome of neoadjuvant image-guided therapy of hepatocellular carcinoma. Journal of gastrointestinal and liver diseases : JGLD. 2009 Jun;18(2):169-76. PubMed PMID: 19565046.
257. Yamashiki N, Tateishi R, Yoshida H, Shiina S, Teratani T, Sato S, et al. Ablation therapy in containing extension of hepatocellular carcinoma: a simulative analysis of dropout from the waiting list for liver transplantation. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2005 May;11(5):508-14. PubMed PMID: 15838878.
258. Majno P, Lencioni R, Mornex F, Girard N, Poon RT, Cherqui D. Is the treatment of hepatocellular carcinoma on the waiting list necessary? Liver transplantation : official publication of the American Association for the

Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2011 Oct;17 Suppl 2:S98-108. PubMed PMID: 21954097.
259. Decaens T, Roudot-Thoraval F, Bresson-Hadni S, Meyer C, Gugenheim J, Durand F, et al. Role of immunosuppression and tumor differentiation in predicting recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a multicenter study of 412 patients. World journal of gastroenterology : WJG. 2006 Dec 7;12(45):7319-25. PubMed PMID: 17143948.
260. Oldhafer KJ, Chavan A, Fruhauf NR, Flemming P, Schlitt HJ, Kubicka S, et al. Arterial chemoembolization before liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: marked tumor necrosis, but no survival benefit? Journal of hepatology. 1998 Dec;29(6):953-9. PubMed PMID: 9875642.
261. Majno PE, Adam R, Bismuth H, Castaing D, Ariche A, Krissat J, et al. Influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. Ann Surg. 1997 Dec;226(6):688-701; discussion -3. PubMed PMID: 9409568. Pubmed Central PMCID: 1191140.
262. Perez Saborido B, Meneu JC, Moreno E, Garcia I, Moreno A, Fundora Y. Is transarterial chemoembolization necessary before liver transplantation for hepatocellular carcinoma? American journal of surgery. 2005 Sep;190(3):383-7. PubMed PMID: 16105523.
263. Heckman JT, Devera MB, Marsh JW, Fontes P, Amesur NB, Holloway SE, et al. Bridging locoregional therapy for hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation. Annals of surgical oncology. 2008 Nov;15(11):3169-77. PubMed PMID: 18696158.
264. Hayashi PH, Ludkowski M, Forman LM, Osgood M, Johnson S, Kugelmas M, et al. Hepatic artery chemoembolization for hepatocellular carcinoma in patients listed for liver transplantation. Am J Transplant. 2004 May;4(5):782-7. PubMed PMID: 15084175.
265. Graziadei IW, Sandmueller H, Waldenberger P, Koenigsrainer A, Nachbaur K, Jaschke W, et al. Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2003 Jun;9(6):557-63. PubMed PMID: 12783395.
266. Harnois DM, Steers J, Andrews JC, Rubin JC, Pitot HC, Burgart L, et al. Preoperative hepatic artery chemoembolization followed by orthotopic liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Liver transplantation and surgery : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 1999 May;5(3):192-9. PubMed PMID: 10226109.
267. Pokorny H, Gnant M, Rasoul-Rockenschaub S, Gollackner B, Steiner B, Steger G, et al. Does additional doxorubicin chemotherapy improve outcome in patients with hepatocellular carcinoma treated by liver transplantation? Am J Transplant. 2005 Apr;5(4 Pt 1):788-94. PubMed PMID: 15760403.
268. Soderdahl G, Backman L, Isoniemi H, Cahlin C, Hockerstedt K, Broome U, et al. A prospective, randomized, multi-centre trial of systemic adjuvant chemotherapy versus no additional treatment in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation. 2006 Apr;19(4):288-94. PubMed PMID: 16573544.

269. Toso C, Meeberg GA, Bigam DL, Oberholzer J, Shapiro AM, Gutfreund K, et al. De novo sirolimus-based immunosuppression after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: long-term outcomes and side effects. Transplantation. 2007 May 15;83(9):1162-8. PubMed PMID: 17496530.
270. Zimmermann A, von der Brelie C, Berger B, Kappeler A, Candinas D. Primary perivascular epithelioid cell tumor of the liver not related to hepatic ligaments: hepatic PEComa as an emerging entity. Histology and histopathology. 2008 Oct;23(10):1185-93. PubMed PMID: 18712670.
271. Vivarelli M, Dazzi A, Zanello M, Cucchetti A, Cescon M, Ravaioli M, et al. Effect of different immunosuppressive schedules on recurrence-free survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Transplantation. 2010 Jan 27;89(2):227-31. PubMed PMID: 20098287.
272. Toso C, Merani S, Bigam DL, Shapiro AM, Kneteman NM. Sirolimus-based immunosuppression is associated with increased survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Hepatology (Baltimore, Md). 2010 Apr;51(4):1237-43. PubMed PMID: 20187107.
273. Schnitzbauer AA, Zuelke C, Graeb C, Rochon J, Bilbao I, Burra P, et al. A prospective randomised, open-labeled, trial comparing sirolimus-containing versus mTOR-inhibitor-free immunosuppression in patients undergoing liver transplantation for hepatocellular carcinoma. BMC cancer. 2010;10:190. PubMed PMID: 20459775. Pubmed Central PMCID: 2889889.
274. Forsberg A, Backman L, Moller A. Experiencing liver transplantation: a phenomenological approach. Journal of advanced nursing. 2000 Aug;32(2):327-34. PubMed PMID: 10964179.
275. Forsberg A, Backman L, Svensson E. Liver transplant recipients' ability to cope during the first 12 months after transplantation--a prospective study. Scandinavian journal of caring sciences. 2002 Dec;16(4):345-52. PubMed PMID: 12445103.
276. Forsberg A, Lorenzon U, Nilsson F, Backmana L. Pain and health related quality of life after heart, kidney, and liver transplantation. Clinical transplantation. 1999 Dec;13(6):453-60. PubMed PMID: 10617233.
277. Hellgren A, Berglund B, Gunnarsson U, Hansson K, Norberg U, Backman L. Health-related quality of life after liver transplantation. Liver transplantation and surgery : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 1998 May;4(3):215-21. PubMed PMID: 9563960.
278. Robertson G. Individuals' perception of their quality of life following a liver transplant: an exploratory study. Journal of advanced nursing. 1999 Aug;30(2):497-505. PubMed PMID: 10457253.
279. Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. Lancet. 2002 May 18;359(9319):1734-9. PubMed PMID: 12049862. Epub 2002/06/07. eng.
280. Lu W, Li YH, He XF, Zhao JB, Chen Y, Mei QL. Necrosis and apoptosis in hepatocellular carcinoma following low-dose versus high-dose preoperative chemoembolization. Cardiovasc Intervent Radiol. 2008 Nov-Dec;31(6):1133-40. PubMed PMID: 18584240. Epub 2008/06/28. eng.
281. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Chemoembolization for intermediate HCC: is there proof of survival benefit? Journal of hepatology. 2012 Apr;56(4):984-6. PubMed PMID: 22008737. Epub 2011/10/20. eng.

282. Okusaka T, Kasugai H, Shioyama Y, Tanaka K, Kudo M, Saisho H, et al. Transarterial chemotherapy alone versus transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a randomized phase III trial. Journal of hepatology. 2009 Dec;51(6):1030-6. PubMed PMID: 19864035. Epub 2009/10/30. eng.
283. Kirchhoff TD, Rudolph KL, Layer G, Chavan A, Greten TF, Rosenthal H, et al. Chemoocclusion vs chemoperfusion for treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a randomised trial. Eur J Surg Oncol. 2006 Mar;32(2):201-7. PubMed PMID: 16373084. Epub 2005/12/24. eng.
284. Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. Nature. 2000 Sep 14;407(6801):249-57. PubMed PMID: 11001068. Epub 2000/09/23. eng.
285. Kooby DA, Egnatashvili V, Srinivasan S, Chamsuddin A, Delman KA, Kauh J, et al. Comparison of yttrium-90 radioembolization and transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. J Vasc Interv Radiol. 2010 Feb;21(2):224-30. PubMed PMID: 20022765. Epub 2009/12/22. eng.
286. Oliveri RS, Wetterslev J, Gluud C. Transarterial (chemo)embolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. Cochrane Database Syst Rev. 2011 (3):CD004787. PubMed PMID: 21412886. Epub 2011/03/18. eng.
287. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. Cardiovasc Intervent Radiol. 2010 Feb;33(1):41-52. PubMed PMID: 19908093. Pubmed Central PMCID: 2816794. Epub 2009/11/13. eng.
288. Sahara S, Kawai N, Sato M, Tanaka T, Ikoma A, Nakata K, et al. Prospective evaluation of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) with multiple anti-cancer drugs (epirubicin, cisplatin, mitomycin c, 5-fluorouracil) compared with TACE with epirubicin for treatment of hepatocellular carcinoma. Cardiovascular and interventional radiology. 2012 Dec;35(6):1363-71. PubMed PMID: 22358993. Epub 2012/02/24. eng.
289. Lu W, Li YH, He XF, Chen Y, Zeng QL, Qiu YR. Effect of dosage of anticancer agents during transcatheter arterial chemoembolization on T cell subsets in patients with hepatocellular carcinoma. Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao. 2002 Jun;22(6):524-6. PubMed PMID: 12297475. Epub 2002/09/26. eng.
290. Lu W, Li YH, Yu ZJ, He XF, Chen Y, Zhao JB, et al. A comparative study of damage to liver function after TACE with use of low-dose versus conventional-dose of anticancer drugs in hepatocellular carcinoma. Hepatogastroenterology. 2007 Jul-Aug;54(77):1499-502. PubMed PMID: 17708284. Epub 2007/08/22. eng.
291. Lencioni R, de Baere T, Burrel M, Caridi JG, Lammer J, Malagari K, et al. Transcatheter treatment of hepatocellular carcinoma with Doxorubicin-loaded DC Bead (DEBDOX): technical recommendations. Cardiovascular and interventional radiology. 2012 Oct;35(5):980-5. PubMed PMID: 22009576. Pubmed Central PMCID: 3447142. Epub 2011/10/20. eng.
292. Raoul JL, Sangro B, Forner A, Mazzaferro V, Piscaglia F, Bolondi L, et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: Available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. Cancer Treat Rev. 2010 Aug 17. PubMed PMID: 20724077. Epub 2010/08/21. Eng.

293. Varela M, Real MI, Burrel M, Forner A, Sala M, Brunet M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. Journal of hepatology. 2007 Mar;46(3):474-81. PubMed PMID: 17239480. Epub 2007/01/24. eng.
294. Song MJ, Chun HJ, Song do S, Kim HY, Yoo SH, Park CH, et al. Comparative study between doxorubicin-eluting beads and conventional transarterial chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma. Journal of hepatology. 2012 Dec;57(6):1244-50. PubMed PMID: 22824821. Epub 2012/07/25. eng.
295. Wiggermann P, Sieron D, Brosche C, Brauer T, Scheer F, Platzek I, et al. Transarterial Chemoembolization of Child-A hepatocellular carcinoma: drug-eluting bead TACE (DEB TACE) vs. TACE with cisplatin/lipiodol (cTACE). Med Sci Monit. 2011 Apr;17(4):CR189-95. PubMed PMID: 21455104. Pubmed Central PMCID: 3539521. Epub 2011/04/02. eng.
296. Sacco R, Bargellini I, Bertini M, Bozzi E, Romano A, Petruzzi P, et al. Conventional versus doxorubicin-eluting bead transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. J Vasc Interv Radiol. 2011 Nov;22(11):1545-52. PubMed PMID: 21849247. Epub 2011/08/19. eng.
297. van Malenstein H, Maleux G, Vandecaveye V, Heye S, Laleman W, van Pelt J, et al. A randomized phase II study of drug-eluting beads versus transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. Onkologie. 2011;34(7):368-76. PubMed PMID: 21734423. Epub 2011/07/08. eng.
298. Liao M, Huang J, Zhang T, Wu H. Transarterial chemoembolization in combination with local therapies for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. PLoS One. 2013;8(7):e68453. PubMed PMID: 23844203. Pubmed Central PMCID: 3701086. Epub 2013/07/12. eng.
299. Gu L, Liu H, Fan L, Lv Y, Cui Z, Luo Y, et al. Treatment outcomes of transcatheter arterial chemoembolization combined with local ablative therapy versus monotherapy in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. J Cancer Res Clin Oncol. 2013 Sep 29. PubMed PMID: 24077865. Epub 2013/10/01. Eng.
300. Yan S, Xu D, Sun B. Combination of radiofrequency ablation with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. Dig Dis Sci. 2012 Nov;57(11):3026-31. PubMed PMID: 22585384. Epub 2012/05/16. eng.
301. Peng ZW, Zhang YJ, Liang HH, Lin XJ, Guo RP, Chen MS. Recurrent hepatocellular carcinoma treated with sequential transcatheter arterial chemoembolization and RF ablation versus RF ablation alone: a prospective randomized trial. Radiology. 2012 Feb;262(2):689-700. PubMed PMID: 22157201. Epub 2011/12/14. eng.
302. Wang YB, Chen MH, Yan K, Yang W, Dai Y, Yin SS. Quality of life after radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: comparison with transcatheter arterial chemoembolization alone. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 2007 Apr;16(3):389-97. PubMed PMID: 17111232.
303. Wu F, Wang ZB, Chen WZ, Zou JZ, Bai J, Zhu H, et al. Advanced hepatocellular carcinoma: treatment with high-intensity focused ultrasound ablation combined with transcatheter arterial embolization. Radiology. 2005 May;235(2):659-67. PubMed PMID: 15858105.

304. Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Riaz A, Ryu RK, Ibrahim S, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. Gastroenterology. 2010 Jan;138(1):52-64. PubMed PMID: 19766639. Epub 2009/09/22. eng.
305. Holt A, Wagman LD, Senthil M, McKenzie S, Marx H, Chen YJ, et al. Transarterial radioembolization with Yttrium-90 for regional management of hepatocellular cancer: the early results of a nontransplant center. Am Surg. 2010 Oct;76(10):1079-83. PubMed PMID: 21105614. Epub 2010/11/26. eng.
306. Vente MA, Wondergem M, van der Tweel I, van den Bosch MA, Zonnenberg BA, Lam MG, et al. Yttrium-90 microsphere radioembolization for the treatment of liver malignancies: a structured meta-analysis. Eur Radiol. 2009 Apr;19(4):951-9. PubMed PMID: 18989675. Epub 2008/11/08. eng.
307. Goin JE, Salem R, Carr BI, Dancey JE, Soulen MC, Geschwind JF, et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with intrahepatic yttrium 90 microspheres: factors associated with liver toxicities. J Vasc Interv Radiol. 2005 Feb;16(2 Pt 1):205-13. PubMed PMID: 15713921. Epub 2005/02/17. eng.
308. Young JY, Rhee TK, Atassi B, Gates VL, Kulik L, Mulcahy MF, et al. Radiation dose limits and liver toxicities resulting from multiple yttrium-90 radioembolization treatments for hepatocellular carcinoma. J Vasc Interv Radiol. 2007 Nov;18(11):1375-82. PubMed PMID: 18003987. Epub 2007/11/16. eng.
309. D'Avola D, Lnarrairaegui M, Bilbao JI, Martinez-Cuesta A, Alegre F, Herrero JI, et al. A retrospective comparative analysis of the effect of Y90-radioembolization on the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma. Hepatogastroenterology. 2009 Nov-Dec;56(96):1683-8. PubMed PMID: 20214218. Epub 2010/03/11. eng.
310. Inarrairaegui M, Martinez-Cuesta A, Rodriguez M, Bilbao JI, Arbizu J, Benito A, et al. Analysis of prognostic factors after yttrium-90 radioembolization of advanced hepatocellular carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Aug 1;77(5):1441-8. PubMed PMID: 20056355. Epub 2010/01/09. eng.
311. Salem R, Lewandowski RJ, Atassi B, Gordon SC, Gates VL, Barakat O, et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with use of 90Y microspheres (TheraSphere): safety, tumor response, and survival. J Vasc Interv Radiol. 2005 Dec;16(12):1627-39. PubMed PMID: 16371529. Epub 2005/12/24. eng.
312. Sangro B, Bilbao JI, Boan J, Martinez-Cuesta A, Benito A, Rodriguez J, et al. Radioembolization using 90Y-resin microspheres for patients with advanced hepatocellular carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 Nov 1;66(3):792-800. PubMed PMID: 16904840. Epub 2006/08/15. eng.
313. Moreno-Luna LE, Yang JD, Sanchez W, Paz-Fumagalli R, Harnois DM, Mettler TA, et al. Efficacy and safety of transarterial radioembolization versus chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. Cardiovascular and interventional radiology. 2013 Jun;36(3):714-23. PubMed PMID: 23093355. Pubmed Central PMCID: 3594060. Epub 2012/10/25. eng.
314. Lance C, McLennan G, Obuchowski N, Cheah G, Levitin A, Sands M, et al. Comparative analysis of the safety and efficacy of transcatheter arterial chemoembolization and yttrium-90 radioembolization in patients with

unresectable hepatocellular carcinoma. J Vasc Interv Radiol. 2011 Dec;22(12):1697-705. PubMed PMID: 21983055. Epub 2011/10/11. eng.
315. Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, Senthilnathan S, Mulcahy MF, Ryu RK, et al. A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: chemoembolization versus radioembolization. Am J Transplant. 2009 Aug;9(8):1920-8. PubMed PMID: 19552767. Epub 2009/06/26. eng.
316. Bharat A, Brown DB, Crippin JS, Gould JE, Lowell JA, Shenoy S, et al. Pre-liver transplantation locoregional adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma as a strategy to improve longterm survival. J Am Coll Surg. 2006 Oct;203(4):411-20. PubMed PMID: 17000383. Epub 2006/09/27. eng.
317. Kulik LM, Atassi B, van Holsbeeck L, Souman T, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, et al. Yttrium-90 microspheres (TheraSphere) treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: downstaging to resection, RFA and bridge to transplantation. J Surg Oncol. 2006 Dec 1;94(7):572-86. PubMed PMID: 17048240. Epub 2006/10/19. eng.
318. Zhong C, Guo RP, Li JQ, Shi M, Wei W, Chen MS, et al. A randomized controlled trial of hepatectomy with adjuvant transcatheter arterial chemoembolization versus hepatectomy alone for Stage III A hepatocellular carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol. 2009 Oct;135(10):1437-45. PubMed PMID: 19408012. Epub 2009/05/02. eng.
319. Lu W, Li YH, He XF, Mo YY, Zhu ZY. Transcatheter arterial chemoembolization enhances expression of Nm23-H1 and TIMP-2 in the tumor tissue of patients with hepatocellular carcinoma. Hepato-gastroenterology. 2011 Mar-Apr;58(106):558-64. PubMed PMID: 21661431. Epub 2011/06/15. eng.
320. Xi T, Lai EC, Min AR, Shi LH, Wu D, Xue F, et al. Adjuvant transarterial chemoembolization after curative resection of hepatocellular carcinoma: a non-randomized comparative study. Hepato-gastroenterology. 2012 Jun;59(116):1198-203. PubMed PMID: 22580673. Epub 2012/05/15. eng.
321. Zhou Y, Zhang X, Wu L, Ye F, Su X, Shi L, et al. Meta-analysis: preoperative transcatheter arterial chemoembolization does not improve prognosis of patients with resectable hepatocellular carcinoma. BMC gastroenterology. 2013;13:51. PubMed PMID: 23509884. Pubmed Central PMCID: 3606453. Epub 2013/03/21. eng.
322. Cahill BA. Management of patients who have undergone hepatic artery chemoembolization. Clinical journal of oncology nursing. 2005 Feb;9(1):69-75. PubMed PMID: 15751500.
323. Sun VC, Sarna L. Symptom management in hepatocellular carcinoma. Clinical journal of oncology nursing. 2008 Oct;12(5):759-66. PubMed PMID: 18842532. Pubmed Central PMCID: 2881685.
324. Kato A, Miyazaki M, Ambiru S, Yoshitomi H, Ito H, Nakagawa K, et al. Multidrug resistance gene (MDR-1) expression as a useful prognostic factor in patients with human hepatocellular carcinoma after surgical resection. J Surg Oncol. 2001 Oct;78(2):110-5. PubMed PMID: 11579388.
325. Llovet JM, Bruix J. Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma. Hepatology (Baltimore, Md). 2008;48:1312-27.
326. Tanaka S, Arii S. Molecularly targeted therapy for hepatocellular carcinoma. Cancer Sci. 2009;100:1-8.
327. Wörns MA, Weinmann A, Schuchmann M, Galle PR. Systemic therapies in hepatocellular carcinoma. Digestive Diseases. 2009;27:175-88.

328. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Eng J Med. 2008;359:378-90.
329. Abou-Alfa G, Johnson P, Knox J, Davidenko I, Lacava J, Leung T, et al. Final results from a phase II randomized double-blind study of sorafenib plus doxorubicin versus placebo plus doxorubicin in patients with advanced heatocellular carcinoma. 2008 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium. 2008:A128.
330. Thomas MB, O'Beirne JP, Furuse J, Chan AT, Abou-Alfa G, Johnson P. Systemic therapy for hepatocellular carcinoma: cytotoxic chemotherapy, targeted therapy and immunotherapy. Annals of surgical oncology. 2008 Apr;15(4):1008-14. PubMed PMID: 18236117.
331. Abou-Alfa GK, Huitzil-Melendez FD, O'Reilly EM, Saltz LB. Current management of advanced hepatocellular carcinoma. Gastrointestinal cancer research : GCR. 2008 Mar;2(2):64-70. PubMed PMID: 19259298. Pubmed Central PMCID: 2630820.
332. Pinter M, Sieghart W, Graziadei I, Vogel W, Maieron A, Konigsberg R, et al. Sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma from mild to advanced stage liver cirrhosis. The oncologist. 2009 Jan;14(1):70-6. PubMed PMID: 19144684.
333. Edmonds K, Hull D, Spencer-Shaw A, Koldenhof J, Chrysou M, Boers-Doets C, et al. Strategies for assessing and managing the adverse events of sorafenib and other targeted therapies in the treatment of renal cell and hepatocellular carcinoma: recommendations from a European nursing task group. European journal of oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursing Society. 2012 Apr;16(2):172-84. PubMed PMID: 21641280.
334. Wood LS, Manchen B. Sorafenib: a promising new targeted therapy for renal cell carcinoma. Clinical journal of oncology nursing. 2007 Oct;11(5):649-56. PubMed PMID: 17962173.
335. Brunocilla PR, Brunello F, Carucci P, Gaia S, Rolle E, Cantamessa A, et al. Sorafenib in hepatocellular carcinoma: prospective study on adverse events, quality of life, and related feasibility under daily conditions. Medical oncology. 2013 Mar;30(1):345. PubMed PMID: 23263829.
336. Fan SY, Eiser C, Ho MC. Health-related quality of life in patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2010 Jul;8(7):559-64 e1-10. PubMed PMID: 20304101.
337. de Vrese M, Marteau PR. Probiotics and prebiotics: effects on diarrhea. The Journal of nutrition. 2007 Mar;137(3 Suppl 2):803S-11S. PubMed PMID: 17311979.
338. Wood LS. Management of vascular endothelial growth factor and multikinase inhibitor side effects. Clinical journal of oncology nursing. 2009 Dec;13 Suppl:13-8. PubMed PMID: 19948455.
339. Manchen E, Robert C, Porta C. Management of tyrosine kinase inhibitor-induced hand-foot skin reaction: viewpoints from the medical oncologist, dermatologist, and oncology nurse. The journal of supportive oncology. 2011 Jan-Feb;9(1):13-23. PubMed PMID: 21465734.
340. Shih WL, Chang HC, Liaw YF, Lin SM, Lee SD, Chen PJ, et al. Influences of tobacco and alcohol use on hepatocellular carcinoma survival. International

journal of cancer Journal international du cancer. 2012 Dec 1;131(11):2612-21. PubMed PMID: 22362517.
341. Abe H, Aida Y, Ishiguro H, Yoshizawa K, Miyazaki T, Itagaki M, et al. Alcohol, postprandial plasma glucose, and prognosis of hepatocellular carcinoma. World journal of gastroenterology : WJG. 2013 Jan 7;19(1):78-85. PubMed PMID: 23326166. Pubmed Central PMCID: 3542757.
342. Perney P, Segalas F, Nalpas B, Chanques G, Rigole H, Duny Y, et al. Impact of tobacco and alcohol consumption in patients registered on waiting list on early morbidity following liver transplantation. Clinics and research in hepatology and gastroenterology. 2013 Nov;37(5):473-8. PubMed PMID: 23522692.
343. McMullen L. Oncology nurse navigators and the continuum of cancer care. Seminars in oncology nursing. 2013 May;29(2):105-17. PubMed PMID: 23651680.
344. Bianchi G, Loguercio C, Sgarbi D, Abbiati R, Brunetti N, De Simone T, et al. Reduced quality of life of patients with hepatocellular carcinoma. Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver. 2003 Jan;35(1):46-54. PubMed PMID: 12725608.
345. Blazeby JM, Currie E, Zee BC, Chie WC, Poon RT, Garden OJ, et al. Development of a questionnaire module to supplement the EORTC QLQ-C30 to assess quality of life in patients with hepatocellular carcinoma, the EORTC QLQ-HCC18. European journal of cancer. 2004 Nov;40(16):2439-44. PubMed PMID: 15519517.
346. Benkel I, Wijk H, Molander U. Loved ones obtain various information about the progression of the patient's cancer disease which is important for their understanding and preparation. The American journal of hospice & palliative care. 2012 Feb;29(1):64-9. PubMed PMID: 22310706.
347. Gustafsson B. Bekräftande omvårdnad: SAUK-moellen för vård och omsorg. Lund: Studentlitteratur; 2004.
348. Marin Caro MM, Laviano A, Pichard C. Nutritional intervention and quality of life in adult oncology patients. Clinical nutrition. 2007 Jun;26(3):289-301. PubMed PMID: 17368656.
349. Berenstein EG, Ortiz Z. Megestrol acetate for the treatment of anorexia-cachexia syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2005 (2):CD004310. PubMed PMID: 15846706.
350. Giacomin A, Sergio A, Vanin V, Tartaro P, Paccagnella D, Mazzucco M, et al. Megestrol and embryonic extracts in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: A prospective randomized trial in the pre-sorafenib era. Hepatol Res. 2010 Feb;40(2):153-60. PubMed PMID: 20070403.
351. Lundstrom SH, Furst CJ. The use of corticosteroids in Swedish palliative care. Acta oncologica. 2006;45(4):430-7. PubMed PMID: 16760179.
352. Chandok N, Watt KD. Pain management in the cirrhotic patient: the clinical challenge. Mayo Clinic proceedings. 2010 May;85(5):451-8. PubMed PMID: 20357277. Pubmed Central PMCID: 2861975.
353. Dart RC, Kuffner EK, Rumack BH. Treatment of pain or fever with paracetamol (acetaminophen) in the alcoholic patient: a systematic review. American journal of therapeutics. 2000 Mar;7(2):123-34. PubMed PMID: 11319580.
354. Barnes EA, Bruera E. Fatigue in patients with advanced cancer: a review. International journal of gynecological cancer : official journal of the

International Gynecological Cancer Society. 2002 Sep-Oct;12(5):424-8. PubMed PMID: 12366656.
355. Jean-Pierre P, Morrow GR, Roscoe JA, Heckler C, Mohile S, Janelsins M, et al. A phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind, clinical trial of the effect of modafinil on cancer-related fatigue among 631 patients receiving chemotherapy: a University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program Research base study. Cancer. 2010 Jul 15;116(14):3513-20. PubMed PMID: 20564068. Pubmed Central PMCID: 2941794.
356. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W, Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver D, Practice Parameters Committee of the American College of G. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. Hepatology (Baltimore, Md). 2007 Sep;46(3):922-38. PubMed PMID: 17879356.
357. European Association For The Study Of The L. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. Journal of hepatology. 2010 Jul;53(1):3-22. PubMed PMID: 20471131.
358. Mansour-Ghanaei F, Taheri A, Froutan H, Ghofrani H, Nasiri-Toosi M, Bagherzadeh AH, et al. Effect of oral naltrexone on pruritus in cholestatic patients. World journal of gastroenterology : WJG. 2006 Feb 21;12(7):1125-8. PubMed PMID: 16534857.
359. Muller C, Pongratz S, Pidlich J, Penner E, Kaider A, Schemper M, et al. Treatment of pruritus in chronic liver disease with the 5-hydroxytryptamine receptor type 3 antagonist ondansetron: a randomized, placebo-controlled, double-blind cross-over trial. European journal of gastroenterology & hepatology. 1998 Oct;10(10):865-70. PubMed PMID: 9831410.
360. Jones EA, Molenaar HA, Oosting J. Ondansetron and pruritus in chronic liver disease: a controlled study. Hepatogastroenterology. 2007 Jun;54(76):1196-9. PubMed PMID: 17629069.

REGIONALA
CANCERCENTRUM
I SAMVERKAN

Rekommendationer utarbetade av nationell arbetsgrupp och fastställda av Regionala cancercentrum i samverkan 2015-06-16.