

Levercellscancer

Nationellt vårdprogram

2024-12-10 Version: 4.0

Innehållsförteckning

Kapitel 1	9
Sammanfattning.....	9
 Kapitel 2	 11
Inledning.....	11
2.1 Målgrupp.....	11
2.2 Vårdprogrammets giltighetsområde.....	11
2.3 Förändringar jämfört med tidigare version	12
2.4 Standardiserat vårdförlopp	12
2.5 Lagstöd	12
2.6 Värdering av det vetenskapliga underlaget.....	13
2.7 Jäv och andra bindningar	14
 Kapitel 3	 15
Mål med vårdprogrammet	15
 Kapitel 4	 16
Bakgrund och orsaker.....	16
4.1 Inledning	17
4.2 Epidemiologi	17
4.2.1 Incidens, prevalens och dödlighet	17
4.2.2 Prognos och överlevnad	18
4.3 Orsaker	18
4.4 Primär prevention vid viral hepatit	19
4.4.1 Kronisk viral hepatit	19
4.4.2 Behandling av kronisk viral hepatit	20
4.4.3 Screening för viral hepatit	20
4.5 Primär prevention vid icke-viral leversjukdom.....	21
4.5.1 Alkohol.....	21
4.5.2 Kaffe och te	21
4.5.3 Rökning	21
4.5.4 Övervikt och fysisk aktivitet.....	22
4.5.5 Levercirros av annan icke-viral orsak	22
4.5.6 Porfyri	22



Kapitel 5	23
Screening för HCC – övervakning (surveillance) av riskgrupper	23
5.1 Genomförande av HCC-övervakning (surveillance).....	24
5.1.1 Definition av HCC-övervakning.....	24
5.1.2 Genomförande av HCC-övervakning.....	24
5.2 Metod för HCC-övervakning	25
5.2.1 Ultraljud	25
5.2.2 Datortomografi (DT) och magnetisk resonanstomografi (MRT)	25
5.2.3 Biokemiska test (serummarkörer)	26
5.3 Intervall för HCC-övervakning	26
5.4 Patienturval	27
5.5 Underliggande diagnoser	27
5.5.1 Levercirros.....	27
5.5.2 Kronisk hepatit B	28
5.5.3 Kronisk hepatit C	29
5.5.4 Alkoholrelaterad leversjukdom.....	30
5.5.5 Primär biliär kolangit (PBC)	30
5.5.6 Autoimmun hepatit (AIH)	30
5.5.7 Ärftlig hemokromatos (HH)	30
5.5.8 Alfa-1-antitrypsinbrist.....	31
5.5.9 Wilsons sjukdom.....	31
5.5.10 MASLD (Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, tidigare benämnt NAFLD).....	31
5.5.11 Akut intermittent porfyri (AIP).....	31
5.5.12 Porfyria cutanea tarda (PCT).....	31
5.6 Kostnadseffektivitet av HCC-övervakning.....	32
Kapitel 6	34
Ärftlighet.....	34
Kapitel 7	35
Symtom och tidig utredning	35
7.1 Symtom och kliniska fynd.....	35
7.2 Ingång till standardiserat vårdförlopp.....	35
Kapitel 8	37
Diagnostik och staging	37
8.1 Utredning enligt standardiserat vårdförlopp	38
8.2 Radiologisk diagnostik av HCC	38
8.2.1 Val av metod.....	38
8.2.2 Radiologiska kriterier för HCC-diagnos.....	41
8.2.3 Förändringar med atypiskt kontrastuppladdnings-mönster.....	42
8.2.4 Radiologiska aspekter vid HCC i icke-cirrotisk lever.....	42

8.2.5	Radiologisk bedömning av behandlingsrespons vid HCC	42
8.2.6	Checklista för radiologiskt standardutlåtande vid levertumörfrågeställning.....	44
8.3	Indikation för leverbiopsi vid HCC.....	45
8.4	Staging och prognostiska faktorer vid HCC	46
8.4.1	Tumörutbredning	46
8.4.2	Leverfunktionsbedömning.....	47
8.4.3	Stadieindelning	53
8.5	Diagnosbesked	55
8.6	Omvårdnad och rehabilitering	55
Kapitel 9	56
Kategorisering av tumören	56
9.1	Patologins roll i den diagnostiska processen	56
9.1.1	Diagnostisk biopsi och finnålsaspirat.....	56
9.1.2	Kvalitetsuppföljning.....	57
9.2	Anvisningar för provtagarens hantering av provet	57
9.2.1	Diagnostisk biopsi och finnålsaspirat för cytologi (FNAC).....	57
9.2.2	Operationspreparat.....	58
9.3	Anamnestisk remissinformation.....	59
9.3.1	Biopsier och cytologi.....	59
9.3.2	Operationspreparat.....	60
9.4	Klassificering av tumören	60
9.4.1	Diagnostik av biopsier.....	60
9.4.2	Diagnostik av operationspreparat	61
9.4.3	Diagnostik av cytologiskt material (FNAC).....	64
9.5	Tilläggsanalyser	64
Kapitel 10	65
Multidisciplinär konferens	65
10.1	Kompetens vid hepatobiliär MDK	65
10.2	Nivåstrukturering	66
10.3	Vilka patienter ska bedömas vid hepatobiliär MDK?	66
10.4	Ny medicinsk bedömning (second opinion)	66
Kapitel 11	67
Primär behandling inklusive pre- och postoperativ behandling	67
11.1	Primär behandlingsöversikt	69
11.1.1	Förutsättningar för kurativt syftande behandlingar – ablation, resektion och levertransplantation	69

11.1.2	Förutsättningar och indikation för transarteriella och systemiska behandlingar vid HCC.....	71
11.2	Ablation	72
11.2.1	Förutsättningar för ablativ behandling.....	72
11.2.2	Val av ablationsmetod.....	72
11.2.3	Accessvägar och tekniker för att överbrygga svårigheter	73
11.2.4	Komplikationer efter ablation	74
11.3	Leverresektion.....	74
11.3.1	Förutsättningar för leverresektion	74
11.3.2	Anatomisk resektion eller kilresektion.....	75
11.3.3	Öppen eller minimalinvasiv teknik	75
11.3.4	Metoder för volymtillväxt av FLR	76
11.3.5	Komplikationer efter leverresektion.....	76
11.4	Levertransplantation (LTx) vid HCC.....	77
11.4.1	Selektionskriterier för LTx vid HCC	77
11.4.2	Bridging i väntan på LTx	78
11.4.3	Downstaging för LTx.....	79
11.4.4	Tumörövervakning under väntetiden för LTx.....	79
11.4.5	Komplikationer efter LTx.....	79
11.4.6	Immunsuppression efter LTx	80
11.5	Transarteriell lokoregional behandling	81
11.5.1	Förutsättningar och tillvägagångssätt för transarteriella behandlingar vid HCC	81
11.5.2	Indikationer och kontraindikationer för transarteriell behandling.....	82
11.5.3	Kemoembolisering (TACE)	83
11.5.4	Selective internal radiation therapy (SIRT)	84
11.5.5	TACE eller SIRT	84
11.5.6	TACE vid PVT.....	85
11.5.7	Kombination av lokoregionala behandlingar.....	85
11.5.8	Downstaging samt neoadjuvant och adjuvant transarteriell behandling	86
11.6	Systemisk behandling	86
11.6.1	Neoadjuvant behandling.....	86
11.6.2	Adjuvant behandling	86
11.6.3	Första linjen palliativ systemisk behandling	87
11.6.4	Palliativ onkologisk behandling efter första linjen	89
11.6.5	Information om behandlingsregimer	90
11.6.6	Komplikationer till onkologisk behandling	90
11.6.7	Stereotaktisk strålbehandling.....	91
Kapitel 12.....	92	
Behandling av återfall.....	92	
12.1	Prognostiska faktorer vid tumöråterfall	92
12.2	HCC-återfall efter resektion och ablation.....	93
12.3	HCC-återfall efter transplantation	93
12.4	HCC-återfall/tumörprogress efter transarteriell behandling	94

Kapitel 13.....	95
Understödjande vård.....	95
13.1 Cirroskomplikationer.....	96
13.1.1 Portal hypertension och varicer vid HCC.....	96
13.1.2 Blödningsrisk vid portatrombos och makrovaskulär spridning av HCC.....	98
13.1.3 Ascites.....	99
13.1.4 Leveragecefalopati	100
13.2 Nutrition.....	101
13.2.1 Nutritionsstatus.....	102
13.2.2 Generell nutritionsbehandling	103
13.3 Klåda.....	107
Kapitel 14.....	109
Omvårdnad och rehabilitering.....	109
14.1 Kontaktsjuksköterska	109
14.2 Min vårdplan	110
14.3 Aktiva överlämningar.....	110
14.4 Bekräftande omvårdnad	111
14.5 Cancerrehabilitering	111
14.5.1 Återkommande behovsbedömning för patienter och närstående	111
14.5.2 Grundläggande och specialiserad rehabilitering.....	112
14.6 Att främja hälsorelaterad livskvalitet genom symtomlindring.....	112
14.6.1 Hälsorelaterad livskvalitet.....	112
14.6.2 Bedöma hälsorelaterad livskvalitet och symptom under sjukdomsförloppet.....	113
14.7 Fatigue.....	113
14.7.1 Bedöma och behandla fatigue	114
14.8 Smärta	114
14.8.1 Bedöma och behandla smärta.....	115
Kapitel 15.....	117
Egenvård	117
15.1 Levnadsvanor och fysisk aktivitet	117
15.2 Komplementär och alternativ medicin.....	118
15.3 Riskbruk (alkohol, narkotika och tobak).....	118
Kapitel 16.....	119
Palliativ vård och insatser.....	119
16.1 Nutritionsbehandling vid palliativ vård	120



16.2	Symtom i sen palliativ fas	121
Kapitel 17	122
Uppföljning	122
17.1	Mål med uppföljningen	122
17.2	Förnyad behovsbedömning för rehabilitering och levnadsvanor ...	123
17.3	Självrapportering av symtom	124
17.4	Kontroll av återfall	124
17.5	Förslag till uppföljningsschema efter HCC-behandling	124
17.6	Ansvar	125
17.7	Avslut av uppföljning	125
17.8	Livslång symtomkontroll efter avslutad uppföljning	125
17.9	Bakgrund och evidensläge	126
Kapitel 18	127
Nivåstrukturering	127
Kapitel 19	128
Uppföljning av cancervården	128
19.1	SweLiv	128
19.2	Cancerregistret	128
Kapitel 20	129
Kvalitetsindikatorer och målnivåer	129
Kapitel 21	130
Referenser	130
Kapitel 22	168
Vårdprogramgruppen	168
22.1	Vårdprogramgruppens sammansättning	168
22.2	Vårdprogramgruppens medlemmar	168
22.3	Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen	172
22.4	Jäv och andra bindningar	172
22.5	Vårdprogrammets förankring	172



Bilaga 1.....	174
Kvalitetsdokument för patologi	174



KAPITEL 1

Sammanfattning

Levercellscancer (HCC) diagnostiseras i cirka 500 fall årligen. Underliggande virushepatit, alkohol och/eller fettlever kan påvisas i mer än 2/3 av fallen. Överlevnaden för hela gruppen har förbättrats under den period som vi haft nationella vårdprogram i Sverige, sannolikt tack vare en ökad andel med aktiv behandling. Efter genomförd kurativt syftande behandling (ablation, resektion eller transplantation) är 5-årsöverlevnaden i median 40–75 %, medan den relativt stora gruppen HCC-patienter med avancerad tumörbörda, dålig leverfunktion eller nedsatt allmäntillstånd, som endast kan erbjudas symtomlindrande behandling, har en medianöverlevnad på mindre än 1 år. Vilken behandling man väljer beror till största delen på tumörfaktorer och leverfunktion, men skiljer sig en del åt i olika delar av landet. Vår förhoppning är att vårdprogrammet ska bidra till mer likvärdig vård.

Leversjukdom kan innebära en signifikant risk för utveckling av HCC, varför HCC-övervakning rekommenderas för vissa målgrupper. HCC-övervakning organiseras utifrån förutsättningar i respektive region. Rekommendationer har samordnats med nationellt vårdprogram för cirros.

Diagnosen HCC ställs i de flesta fall med non-invasiva radiologiska kriterier, vilket dock förutsätter underliggande cirros eller kronisk hepatit B. I övriga fall krävs biopsi för att ställa en säker diagnos. Den radiologiska diagnostiken baseras bland annat på hypervaskulariteten vid HCC, vilket ses som arteriell kontrastuppladdning och wash-out. En standardiserad beskrivning, LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System) beskriver fokaliteter i levern med en skala (1–5) utifrån risken att det rör sig om HCC (5 = HCC), men innefattar också kategorin LR-M för annan malign förändring.

Tumörutbredningen beskrivs med storlek och antal samt med uppgift om vaskulär invasion och extrahepatisk spridning i enlighet med TNM-systemet. Leverfunktionen beskrivs med Child-Pugh-skalan, och allmäntillståndet anges som ”performance status” enligt ECOG.

Enligt målen med standardiserade vårdförlopp (SVF) bör 70 % av alla cancerfall utredas enligt SVF, för snabb och säker diagnos och behandlingsalternativ värderade vid regional behandlingskonferens.

Ablation, resektion och transplantation är alla kurativa behandlingar, där bland annat tumörstorlek, lokalisering och leverfunktion har betydelse för behandlingsval. I den aktuella uppdateringen införs nya selektionskriterier för transplantation, Metroticket 2.0 (se avsnitt [11.4 Levertransplantation \(LTx\) vid HCC](#)) med förhoppning om att kunna selektera de patienter som har goda förutsättningar för långtidsöverlevnad efter transplantationen och låg risk för tumöråterfall. Tumöråterfall efter resektion och ablation är mycket vanligt och upprepade behandlingar har då visats ge förlängd överlevnad, vilket motiverar radiologisk uppföljning efter ingrepp.

Transarteriell behandling av HCC, begränsad till levern, kan ges både i tumörbromsande palliativt syfte och för att uppnå downstaging för att kunna genomföra transplantation. Systemisk behandling vid HCC ges än så länge enbart i tumörbromsande, palliativt syfte. På senare år har det tillkommit en hel del läkemedel för HCC, och dessutom pågår många studier. I första linjen rekommenderas numera kombinationsbehandling inkluderande immunterapi i första hand, men även tyrosinkinashämmare, med lite annan biverkningsprofil, används mycket. Förutsättningen för all systemisk behandling vid avancerad HCC är patient i gott allmäntillstånd (ECOG 0–1) och med god leverfunktion (Child-Turcotte-Pugh (CTP) max 7 poäng). Evidensgraden för kombinationer av olika behandlingsmodaliteter är än så länge låg, men även här pågår mycket forskning.

Optimal livskvalitet vid HCC kan kräva multidisciplinärt omhändertagande, där kontaktsjuksköterskefunktionen är viktig. För fortsatt förbättringsarbete är registrering i det nationella kvalitetsregistret SweLiv viktig liksom att kvalitetsindikatorer och resultat redovisas på cancercentrum.se.



KAPITEL 2

Inledning

2.1 Målgrupp

Vårdprogrammets huvudsakliga målgrupp är professionen, men många läsare är också patienter, närstående, politiker och andra som är berörda av svensk cancervård. Kapitlen Sammanfattning samt Bakgrund och orsaker är skrivna med den bredare målgruppen i åtanke, medan övriga kapitel i första hand är skrivna för professionen.

2.2 Vårdprogrammets giltighetsområde

Vårdprogrammet beskriver diagnosen hepatocellulär cancer (levercellscancer, C22.0), HCC, den vanligaste formen av primär levercancer som utgår från leverns celler (hepatocyter).

Vårdprogrammet rör enbart vuxna med HCC och riktar sig i första hand till vårdgivare i Sverige. Sedan nationellt kvalitetsregister och vårdprogram infördes har vi sett en förbättrad prognos. Den här uppdateringen syftar till att ge nationell samstämmighet kring hur förbättringar av diagnostik, behandling och standardisering av HCC-vårdens organisation bör se ut.

Vårdprogrammet är utarbetat av den nationella arbetsgruppen, och version 4.0 är fastställd av Regionala cancercentrum i samverkan 2024-12-10. Beslut om implementering tas i respektive region i enlighet med överenskomna rutiner. Stödjande Regionalt cancercentrum är Regionalt cancercentrum Väst.

Tabell 1. Tidigare versioner av vårdprogrammet

Datum	Beskrivning av förändring
2015-06-16	Fastställd av RCC i samverkan
2020-01-14	Version 2.0 fastställd av RCC i samverkan
2020-06-23	Version 2.1 fastställd av RCC i samverkan
2020-08-21	Version 2.2, rättelse
2022-04-05	Version 3.0 fastställd av RCC i samverkan

Tidigare vårdprogram publiceras inte men kan begäras ut från Regionala cancercentrum, info@cancercentrum.se.

2.3 Förändringar jämfört med tidigare version

Förändringar jämfört med 2022 års vårdprogram:

- Samtliga kapitel har synats och uppdaterats utifrån aktuellt evidensläge och praxis. Framför allt har stora delar av behandlingskapitlet uppdaterats och förtydligats avseende aktuella behandlingsrekommendationer.
- En ny svensk behandlingsöversikt motsvarar överenskomna övergripande behandlingsprinciper.
- Nya selektionskriterier för transplantation (Metroticket 2.0) införs i och med detta vårdprogram (se avsnitt [11.4 Levertransplantation \(LTx\) vid HCC](#))
- Nya tekniker som navigation och fusion, har ökat möjligheten att genomföra ablation hos flera patienter tack vare bättre precision.
- Flera nya systemiska onkologiska behandlingar har tillkommit och i första linjen är nu Atezolizumab-Bevacizumab första handsval.

2.4 Standardiserat vårdförlopp

För levercellscancer finns ett standardiserat vårdförlopp framtaget, som gäller från och med år 2016.

Det finns ingen konflikt mellan innehållet i vårdprogrammet och det standardiserade vårdförloppet. Vårdförloppet beskriver vad som ska göras medan vårdprogrammet utvecklar hur samt vilken evidensgrund som finns för åtgärderna i det standardiserade vårdförloppet.

Det standardiserade vårdförloppet finns delvis integrerat med texten i vårdprogrammet men kan också läsas i sin helhet i Kunskapsbanken [Standardiserat vårdförlopp levercancer](#).

2.5 Lagstöd

Vårdens skyldigheter regleras bland annat i **hälso- och sjukvårdslagen** ([2017:30](#)). Den anger att målet med hälso- och sjukvården är en god hälsa och en vård på lika villkor för hela befolkningen samt att hälso- och sjukvårdsverksamhet ska bedrivas så att kraven på en god vård uppfylls. Vårdprogrammet ger rekommendationer för hur vården ska utföras för att



uppfylla det. Dessa rekommendationer bör därför i väsentliga delar följas för att man ska kunna anse att sjukvården lever upp till hälso- och sjukvårdslagen.

Primärvården har enligt hälso- och sjukvårdslagen ett särskilt ansvar att tillhandahålla förebyggande insatser utifrån såväl befolkningens behov som patientens individuella behov och förutsättningar (13 kap.). I lagen anges också att hälso- och sjukvården har särskilda skyldigheter att beakta barn som är närstående och ge dem information, råd och stöd (5 kap. 7 §).

Enligt **vårdgarantin** (9 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen) är vårdgivaren skyldig att erbjuda patienter [kontakt samt åtgärder inom vissa tider](#). De [standardiserade vårdförlopp](#) som RCC har tagit fram och som regionerna har beslutat att följa anger kortare väntetider som dock inte är en del av vårdgarantin.

Annan relevant lagstiftning som berör cancervården är patientlagen och patientrörlighetsdirektivet.

Patientlagen ([2014:821](#)) anger att vårdgivaren ska erbjuda patienten anpassad information om bland annat möjliga alternativ för vård, förväntade väntetider, risk för biverkningar och om metoder för att förbygga sjukdom eller skada. Patienten har också rätt att få information om att hen har möjlighet att själv välja mellan likvärdiga behandlingar, att få en ny medicinsk bedömning och att få en fast vårdkontakt ([3 kap. 1–2 § patientlagen](#)).

Enligt det så kallade **patientrörlighetsdirektivet** ska vårdgivaren också informera om patientens rättighet att inom hela EU/EES välja och få ersättning för sådan vård som motsvarar vad som skulle kunna erbjudas i Sverige. Praktisk information om detta, till exempel hur och när ersättning betalas ut, finns på sidorna om [planerad vård utomlands hos Försäkringskassan](#).

2.6 Värdering av det vetenskapliga underlaget

Arbetet har utgått från befintliga internationella och nationella kunskapsstöd och systematiska översikter inom området. De riktlinjer som huvudsakligen legat som grund är ESMO:s riktlinjer. Om GRADE:s klassificering har använts för något av underlagen har de lyfts in i vårdprogrammet. Gruppen har inte själv genomfört en komplett GRADE-klassificering principerna för den har använts i diskussionerna av det vetenskapliga underlaget.

I vissa fall har originalstudier använts som underlag. När vetenskapliga underlag saknats eller där vetenskapliga studier har haft låg kvalitet bygger underlaget på gruppens beprövade erfarenhet.

Vårdprogrammets klassificering rör de sammanvägda resultatens tillförlitlighet och klassificeras i fyra nivåer:

- Det sammanvägda resultatet har hög tillförlitlighet (++++).
- Det sammanvägda resultatet har måttlig tillförlitlighet (+++).
- Det sammanvägda resultatet har låg tillförlitlighet (++)
- Det sammanvägda resultatet har mycket låg tillförlitlighet (det innebär att det inte går att bedöma om resultatet stämmer) (+).

Läs mer om systemet i [SBU:s metodbok](#).

2.7 Jäv och andra bindningar

Enstaka vårdprogramdeltagare har deltagit i rådgivande aktivitet gentemot några läkemedelsbolag. Detta har beaktats och har inte tillåtit påverka rekommendationerna i detta vårdprogram. Se även avsnitt [22.4 Jäv och andra bindningar](#).



KAPITEL 3

Mål med vårdprogrammet

Förbättrad överlevnad vid HCC genom:

- Standardisering av radiologisk diagnostik och radiologiska utlåtanden.
- Standardiserad patologi med samverkan med KVAST och kvalitetsregister.
- Öka andelen av tidigt upptäckt HCC genom framför allt förbättrad HCC-övervakning.
- Optimera andelen patienter som kan erbjudas aktiv antitumoral behandling.
- Begränsa skillnader mellan regioner avseende behandling.
- Standardiserad uppföljning efter behandlingar.

Varje region ansvarar för lokala rutiner avseende vårdprogrammets rekommendationer.

Kvalitetsindikatorer kan följas i kvalitetsregistret SweLivs interaktiva årsrapport via cancercentrum.se; [SweLiv](http://SweLiv.se).

KAPITEL 4

Bakgrund och orsaker

Sammanfattning och rekommendationer

Den huvudsakliga riskfaktorn för HCC är levercirros. Bakomliggande sjukdomar är främst virala hepatiter (hepatit B och C), alkohol och metabola sjukdomar (diabetes, fettlevversjukdom associerad till metabol dysfunktion (MASLD), hemokromatos, porfyri).

I Sverige diagnostiseras cirka 500 personer per år med HCC.

Andelen patienter med cirros till följd av metabola sjukdomar (främst MASLD) förväntas öka de närmaste åren.

Primärprevention av HCC bygger på att behandla underliggande leversjukdom och riskfaktorer för sjukdomsprogression (som alkoholkonsumtion, diabetes mellitus typ 2, övervikt) för att förhindra cirrosutveckling och därmed minska incidensen av HCC genom tidig diagnos och behandling.

Akut intermittent porfyri leder till en förhöjd risk att utveckla HCC utan annan underliggande leversjukdom.

- Riskgrupper bör screenas för hepatit B och C.
- Hepatit B-vaccination bör erbjudas till riskgrupper.
- Hepatit B-profylax ska ges till nyfödda vars mödrar har hepatit B.
- Behandling av kronisk hepatit B ska erbjudas patienter med hög risk för fibrosutveckling eller HCC.
- Behandling av hepatit C bör erbjudas alla med kronisk hepatit C.
- Vid icke-viral, kronisk leversjukdom rekommenderas behandling av underliggande leversjukdom.
- Rökstopp och restriktivitet med alkohol rekommenderas vid kronisk leversjukdom. Total avhållsamhet från alkohol rekommenderas vid tecken på avancerad leverfibros/cirros.
- Åtgärder bör vidtas för att förhindra utveckling från latent till manifest akut intermittent porfyri.



4.1 Inledning

Primär levercancer är den tredje vanligaste orsaken till cancerdöd i världen [1]. HCC är den vanligaste typen av primär levercancer [1]. Enligt data från SweLiv står HCC för cirka 75 % av samtliga fall av primär levercancer. Levercirros är den främsta riskfaktorn för HCC, och minst 75 % av samtliga patienter med HCC har underliggande levercirros [2, 3]. Kronisk viral hepatit (B och/eller C), alkoholrelaterad leversjukdom och metabolisk dysfunktionsassocierad steatotisk leversjukdom (metabolic dysfunction associated steatotic liver disease [MASLD] – tidigare kallad non-alcoholic fatty liver disease [NAFLD]) är de vanligaste leversjukdomarna associerade till HCC [1, 4]. Bland individer med levercirros har de med hepatit B eller hepatit C högst cancerrisk [5, 6]. HCC kan även uppkomma hos individer utan levercirros, speciellt vid MASLD, där upp till 40 % av individerna som utvecklar HCC saknar levercirros [7]. Även viral hepatit B och akut intermittent porfyri är sjukdomar där HCC kan utvecklas utan underliggande levercirros [5, 8].

4.2 Epidemiologi

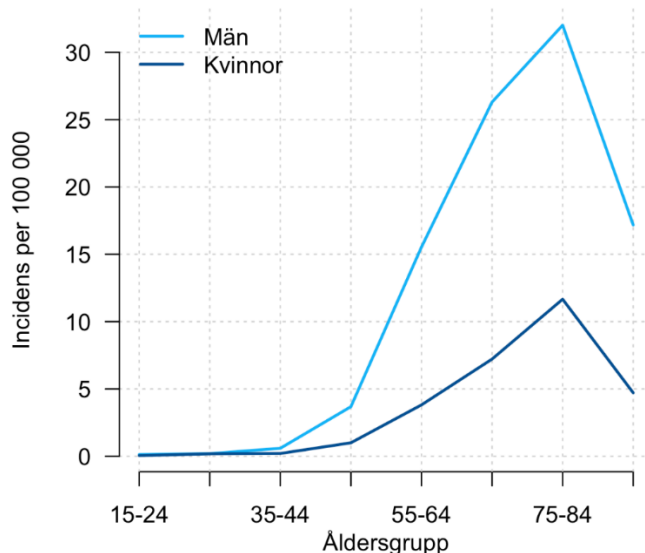
4.2.1 Incidens, prevalens och dödlighet

Incidensen av HCC är starkt relaterad till geografisk region och etnicitet, vilket förklaras av den varierande förekomsten av riskfaktorer för HCC i olika delar av världen [3]. Både incidens och dödlighet av HCC är högst i Östasien och Afrika, men HCC har rapporterats som den snabbast ökande orsaken till cancerrelaterad död i USA [3, 9].

I Sverige diagnostiseras mellan 500 och 550 individer med HCC årligen, och incidensen år 2021 var 6,1/100 000 personår, enligt data från SweLiv. Incidensen av HCC i Sverige är starkt associerad till kön, ålder och orsak. Män har cirka 4 gånger högre incidens av HCC jämfört med kvinnor (8 vs 2/100 000), och HCC är en relativt sällsynt cancerform bland människor yngre än 50 år [10]. Den åldersspecifika incidensen ökar dock avsevärt med stigande ålder (fig. 1).

Generellt är dödligheten bland patienter med HCC mycket hög, och den globala prevalensen av HCC anses vara nästintill ekvivalent med HCC:s årliga incidens [11]. Den totala prevalensen av HCC bland vuxna i Sverige år 2019 uppskattades till 16/100 000 (24 för män och 8 för kvinnor) [12]. I Europa ökade dödligheten i HCC med 70 % från 1990 till 2019. Globalt förväntas det totala antalet dödsfall relaterade till HCC öka med 55 %, från > 660 000 dödsfall år 2020 till > 1 miljon dödsfall år 2040 [13].

Figur 1. Åldersspecifik incidens för HCC, med rapporterade fall per 100 000 uppdelat på kön under åren 2009–2022 [14].



Bland människor diagnostiserade med levercirros i Sverige mellan 2001 och 2016 var den kumulativa 5- och 10-årsincidensen av HCC 8 respektive 12 % [15]. Kvinnor med alkohol-relaterad levercirros och män med virushepatit-relaterad levercirros hade den lägsta respektive högsta kumulativa 10-årsincidensen under tidsperioden (4 respektive 22 %) [15].

4.2.2 Prognos och överlevnad

Prognosen för patienter med HCC är beroende av om kurativ behandling kan ges, vilket i sin tur beror på tumörbörda, leverfunktion och allmäntillstånd [16]. Individer där HCC upptäcks i tidigt stadium och kan vara mottagliga för potentiellt kurativa behandlingar (levertransplantation, resektion eller lokalablativ behandling) har en 5-årsöverlevnad på 40 till 80 %. Medianöverlevnad för patienter som får palliativ behandling varierar mellan 8 månader och 3 år. I upp till 40 % av samtliga nyupptäckta fall av HCC är det inte möjligt att erbjuda någon aktiv antitumoral behandling alls. I dessa fall är den förväntade livslängden cirka 3 till 6 månader och ett 1-årsöverlevnaden mindre än 20 % [16].

4.3 Orsaker

Enligt data från SweLiv, hade > 2/3 av alla patienter diagnostiserade med HCC i Sverige mellan 2012 och 2022 underliggande leversjukdom. Av dessa hade 39 % alkohol-relaterad leversjukdom, 37 % hepatit C, 8 % hepatit B och 7 % fettleverhepatit. Nya svenska studier har visat att levercirros ofta är



underrapporterad bland patienter diagnostiserade med HCC i Sverige och att den verkliga andelen med underliggande levercirros bland patienter med HCC därmed är större än tidigare rapporterats [2]. På liknande sätt är MASLD en ökande och ofta underskattad orsak till HCC i Sverige [17]. Underliggande MASLD bör alltid misstänkas hos patienter med HCC som inte har andra kända predisponerande leversjukdomar, men som samtidigt har typ 2 diabetes och/eller obesitas, speciellt i samband med annan metabol samsjuklighet som hypertoni, höga blodfetter eller kranskärslssjukdom [7].

4.4 Primär prevention vid viral hepatit

4.4.1 Kronisk viral hepatit

Kronisk hepatit B och D förebyggs effektivt med vaccination mot hepatit B. Hepatit B-vaccination med start under förlossningsdygnet till nyfödda vars mödrar bär på hepatit B ger 95 % skyddseffekt och kan i hög grad förhindra kronisk hepatit B hos barnet [18, 19]. Om modern har höga virusnivåer (hepatit B-DNA > 200 000 IU/ml) rekommenderas dessutom antiviral behandling under tredje trimestern samt immunglobulin och vaccin till barnet vid förlossningen [20, 21]. I högendemiska länder med barnvaccinationsprogram visar långtidsuppföljningar sjunkande HCC-incidens bland barn och ungdomar [22-24]. I Sverige vaccineras nyfödda vars mödrar bär på hepatit B, och till övriga spädbarn ges numera vanligen hepatit B-vaccin tillsammans med övriga barnvaccinationer [25].

För personer som har en kronisk hepatit B-virusinfektion är det viktigt med uppföljning, och vid risk att utveckla leverskada ska antiviral behandling ges för att förhindra cirrosutveckling och därmed minska risken för HCC (se avsnitt [4.2.2 Prognos och överlevnad](#)). Antiviral behandling kan även behöva ges för att förhindra hepatit B reaktivering under immunsuppressiv behandling hos personer med genomgången hepatit B-virusinfektion [25].

Hepatit C i Sverige sprids främst bland personer som injicerar droger, och risken för smitta skulle kunna minska genom sprututbytes- och opioidbehandlingsprogram (LARO) vid opioidberoende, medan enbart sprututbytesprogram har sämre effekt [26, 27]. Spridning av hepatit C kan också minska genom att ge hepatit C-behandling till fler personer som injicerar droger och därigenom minska antalet personer som bär på viruset och kan sprida smittan [28].

4.4.2 Behandling av kronisk viral hepatit

Antiviral behandling minskar effektivt risken för allvarlig leverskada vid hepatit B med kronisk inflammation, och därmed även risken för HCC. Behandlingstiden är flerårig, kanske livslång, och rekommenderas därför främst till dem med höggradig virusreplikation och långdragen inflammation med risk för fibrosutveckling, eller till personer med högre risk för HCC [20]. Det finns nationella rekommendationer för antiviral terapi av hepatit B [25].

Det har kommit nya antivirala läkemedel mot hepatit D-infektion, som anses vara den svåraste formen av viral hepatit med högre risk för levercancer än mono-hepatit B infektion [29].

Behandling med direktverkande antivirala läkemedel (DAA) rekommenderas till alla kroniska bärare av hepatit C och leder till utläkning hos > 95 % [30]. Framgångsrik behandling av kronisk hepatit C reducerar kraftigt risken för utveckling av levercirros samt minskar risken för HCC hos patienter med utvecklad cirros [31-37]. Patienter som utvecklat avancerad fibros eller cirros före antiviral behandling har dock en kvarstående förhöjd risk för HCC-utveckling även efter utläkning [38]. Det finns nationella rekommendationer för antiviral terapi vid hepatit C [30].

4.4.3 Screening för viral hepatit

Globalt är en betydande andel av personer med kronisk hepatit B eller C fortfarande oidentifierad [30, 39, 40]. I Sverige är den uppskattade prevalensen med kronisk hepatit B eller C nu 0,2 – 0,3 % vardera, efter att en stor andel hepatit C-patienter botats genom behandling med nya direktverkande antivirala läkemedel (DAA). Man uppskattar att cirka 80 % av dem med hepatit C är diagnostiserade, men varje år får cirka 1 000 nya personer hepatit C-diagnos, många av dem har smittats flera år tidigare.

Kronisk hepatit B drabbar huvudsakligen dem som smittats som spädbarn, och i Sverige är > 80 % invandrade från högendemiska länder [41, 42].

Blodgivarscreening har i det närmaste eliminerat risken för transfusionsöverförd hepatit B och hepatit C i Sverige [43-45].

I Sverige erbjuds alla gravida kvinnor test för hepatit B och i vissa regioner även för hepatit C. Vid hälsoundersökning i samband med flyktingmottagande och vid adoption från endemiska länder görs liknande test. Likaså bör personer med förhöjda levervärden (framför allt ALAT) genomgå screeningtest för hepatit B och C. Hepatit C-test rekommenderas dessutom för dem som tillhör



någon riskgrupp, bland annat individer som har eller har haft ett injektionsmissbruk, individer från högendemiska länder samt dem som har fått blodtransfusion innan allmän blodgivarscreening infördes 1992. En nationell plan för eliminering av hepatit C inom kunskapsstyrning har publicerats under 2022. Där framgår vilka grupper och på vilka enheter som screening för hepatit C bör utföras [46]. Screening för hepatit B och C är viktigt för att hitta dem som behöver behandling och för att minska risken för smittspridning. Båda infektionerna är anmälnings- och smittspårningspliktiga enligt smittskyddslagen.

Samtliga patienter som insjuknar i HCC bör testas för hepatit B och C. Alla med hepatit B bör testas för hepatit D.

4.5 Primär prevention vid icke-viral leversjukdom

4.5.1 Alkohol

Alkoholkonsumtion över 80 gram/dag i 10 år ökar risken för HCC [47] 5-faldigt. I västvärlden är ett högt alkoholintag en vanlig riskfaktor för utveckling av levercirros och HCC. Alkohol ökar också risken för HCC vid kronisk leversjukdom [48-51]. För att minska risken för progressiv leversjukdom, dekomensation och cancer rekommenderas restriktivitet med alkohol vid kronisk leversjukdom [50-52] samt total avhållsamhet från alkohol vid tecken på avancerad leverfibros/cirros [53].

4.5.2 Kaffe och te

Flera studier har visat att ett regelbundet intag av kaffe är relaterat till en minskad HCC-risk vid kronisk leversjukdom, varför ett regelbundet kaffedrickande rekommenderas. Kaffe har en antioxidativ effekt, och dagligt intag av kaffe kan ha en skyddande effekt. Dock kan inga tydliga rekommendationer ges angående de dagliga kaffevolymerna [54-61]. För te är data mer begränsade och motstridiga, varför specifika rekommendationer inte kan ges.

4.5.3 Rökning

Rökstopp bör rekommenderas alla patienter med kronisk leversjukdom. Cigarrettrökning har associerats med ökad risk för såväl leverfibros som HCC

[62, 63]. Det finns även data som stödjer att rökstopp minskar risken för HCC [64].

4.5.4 Övervikt och fysisk aktivitet

Diabetes mellitus och obesitas kan i sig också öka risken för HCC [65], både med och utan samtidig kronisk leversjukdom [66-68]. En svensk studie visar att övervikt redan under ungdomsåren är korrelerad till ökad HCC-risk senare i livet [69]. Regelbunden fysisk aktivitet minskar mängden fett i levern vid MASLD. Behandling av MASLD (viktnedgång och ökad fysisk aktivitet) kan minska graden av inflammation och fibros, och därmed teoretiskt risken för HCC [70-73].

4.5.5 Levercirros av annan icke-viral orsak

Risken för HCC är ökad vid levercirros oavsett genes. Det gäller till exempel ärftlig hemokromatos, alfa-1 antitrypsinbrist, autoimmun hepatit, primär biliär kolangit eller primär skleroserande kolangit. Behandling av underliggande leversjukdom kan minska risken för cirrosutveckling och därmed indirekt risken för HCC. Vid utvecklad cirros kvarstår dock en HCC-risk även efter framgångsrik behandling av den underliggande leversjukdomen [31, 74].

4.5.6 Porfyri

Det saknas studier om prevention av HCC vid akuta porfyrier. Risken för HCC är störst hos dem som haft porfyriattacker, det vill säga manifest porfyri, men ses även vid latent porfyri. Att förhindra konvertering från latent till manifest akut intermittent porfyri (AIP) kan vara av viss betydelse. Plötsligt stigande U-ALA och U-PBG hos patienter med akut porfyri är ett observandum för HCC-utveckling, liksom debut av nya porfyriattacker hos äldre [75]. Vid obehandlad porfyria cutanea tarda (PCT) rapporterades i äldre studier en ökad HCC-risk, men behandling av PCT och av bakomliggande faktorer minskar risken för [76].



KAPITEL 5

Screening för HCC – övervakning (surveillance) av riskgrupper

HCC-övervakning (surveillance) rekommenderas för

- levercirros Child-Pugh A-B oavsett genes*
- patienter med akut porfyri (AP) från 50 års ålder*
- kronisk hepatit B utan cirros hos män äldre än 40 år samt kvinnor äldre än 50 år främst vid asiatisk eller afrikansk härkomst eller efter individuell riskbedömning med beaktande av riskfaktorer för HCC*.

HCC-övervakning rekommenderas inte vid

- levercirros Child-Pugh C, såvida patienten inte är aktuell för levertransplantation*
- hepatit C och avancerad fibros (F3) utan kliniska tecken som talar för cirros
- MASLD utan kliniska tecken som talar för cirros
- försämrat allmäntillstånd, kort förväntad överlevnad eller dålig följsamhet.

Metod, intervall och organisation

- Ultraljud utan kontrast rekommenderas*
- DT och MRT kan användas efter individuell bedömning när ultraljud inte kan visualisera hela levern på grund av exempelvis habitus eller skymmande tarmgas. Tidsintervallet mellan undersökningarna bör vara 6 månader*
- Alfa-fetoprotein (AFP) kan övervägas som tillägg till ultraljud hos patienter med hög HCC-risk, men utan uttalad leverinflammation. AFP rekommenderas ej vid akut porfyri
- Ett övervakningsprogram för HCC bör utformas likvärdigt i landet och på ett sådant sätt att det går att utvärdera vetenskapligt.

* Evidensgradering enligt GRADE: Begränsat vetenskapligt underlag (++)

5.1 Genomförande av HCC-övervakning (surveillance)

5.1.1 Definition av HCC-övervakning

Screening innebär att applicera ett diagnostiskt test på patienter med en ökad risk – i detta fall risk för att utveckla HCC. HCC-övervakning (eng: surveillance) innebär upprepad screening av en utvald riskgrupp för att upptäcka HCC i ett tidigt skede och därmed möjliggöra behandling med kurativ intention.

5.1.2 Genomförande av HCC-övervakning

HCC-övervakning bör genomföras likartat i samtliga regioner för att alla personer med hög HCC-risk ska få samma uppföljning oavsett var i Sverige de bor. För att detta ska vara möjligt krävs:

- tillräcklig kvalitet avseende kompetens för utförandet av ultraljud, tolkning av svar och handläggning av misstänkta fynd,
- en fungerande modell för återkommande kallelser halvårsvis, återkoppling till patienterna samt handläggning av misstänkta fynd utan fördröjning (enligt standardiserat vårdförlopp, SVF).

5.1.2.1 Kvalitetsaspekter

HCC-övervakning med ultraljud kräver en hög radiologisk undersökarkompetens eftersom riskpatienter med levercirros är svårundersökta på grund av nodulärt leverparenkym. Tolkning av ultraljudssvar och handläggning av positiva fynd kräver kompetens inom området. När HCC-övervakningen startar bör patienten informeras om syfte, tillvägagångssätt och under vilka omständigheter övervakningen bör avslutas.

5.1.2.2 Modell för kallelse, återkoppling och handläggning enligt SVF

Varje enhet som utför HCC-övervakning ansvarar för att utarbeta en modell som säkerställer kallelse i tid, återkoppling till patienterna, samt handläggning enligt SVF vid positiva fynd. Varje utlåtande ska bedömas av läkare som ger klartecken för att använda exempelvis standardbrev alternativt påbörja annan handläggning.



5.1.2.3 Likformig handläggning av misstänkta fynd

Nationella och internationella riktlinjer (AASLD och EASL) förespråkar remiss till högkvalitativ datortomografi eller MRT-undersökning (flerfas) av levern vid misstänkta fynd och därefter diskussion på MDK. Radiologiska resurser och utbildning för korrekt och skyndsam handläggning bör regleras i lokala vårdprogram.

5.2 Metod för HCC-övervakning

5.2.1 Ultraljud

Den radiologiska metod som rekommenderas i internationella riktlinjer för HCC-övervakning är ultraljud utan kontrast [77, 78]. I metaanalyser är den poolade sensitiviteten för att upptäcka HCC vid cirros 84–97 %, men endast 47–63 % för upptäckt av tidig HCC (inom Milanokriterierna) [79–81]. Att upptäcka en tidig HCC i en cirrotisk lever är svårt och undersökarberoende [82, 83]. Det finns inga rekommendationer om att rutinmässigt använda kontrastförstärkt ultraljud vid övervakning [84]. Kontrastundersökning kan användas som andrahandsmetod vid diagnostik av oklara fynd vid DT eller MRT [77, 85].

5.2.2 Datortomografi (DT) och magnetisk resonanstomografi (MRT)

Datortomografi (DT) som övervakningsmetod vid HCC har en högre sensitivitet och specificitet än ultraljud [86–88]. Sensitivitet vid DT för tidig upptäckt är 62 %. Magnetisk resonanstomografi (MRT) med gadoliniumkontrast har en minst lika bra sensitivitet som DT, framför allt för lesioner under 1,5 cm [88, 89]. Trots detta saknas studier som visar att DT och MRT är att föredra som screeningmetoder på västerländska patienter som inte har kronisk hepatit B [78]. Både DT och MRT leder till högre kostnad och risk för kontrastmedelsreaktioner. DT ökar också risken för ogynnsam strålbekstrålning.

DT och MRT kan användas efter individuell bedömning när ultraljud inte kan visualisera hela levern på grund av exempelvis habitus eller skymmande tarmgas.

5.2.3 Biokemiska test (serummarkörer)

Alfafetoprotein (AFP) i serum används idag som ett diagnostiskt och prognostiskt test vid HCC, men har för låg sensitivitet och specificitet för att ensamt rekommenderas som ett screeningtest vid HCC-övervakning [90, 91]. Endast cirka 10–20 % av små HCC-tumörer är AFP-positiva [91] och inflammation i levern vid viral hepatit kan ge fluktuerande AFP-värden [92]. Använt i kombination med ultraljud kan sensitiviteten för upptäckt av små HCC-tumörer förbättras från cirka 53 % med enbart ultraljud till 63 % med kombinationen, men med en något sämre specificitet som följd [79]. AFP kan därför övervägas som komplement till ultraljud när den underliggande inflammationen vid viral hepatit behandlats [93, 94]. I en kostnadseffektivitetsanalys var kombinationen ultraljud + AFP mer kostnadseffektiv än enbart ultraljud [95]. I de amerikanska riktlinjerna rekommenderas därför HCC-övervakning med ultraljud och AFP, medan de europeiska rekommenderar enbart ultraljud [77]. Andra serummarkörer har inte bättre sensitivitet eller specificitet än AFP, men kombinationer av flera olika markörer har i fas 2-studier visat förbättrad diagnostisk precision, men ännu inte lanserats i klinisk praxis [96, 97]. Vid akut intermitterant porfyri har inte AFP visats bidra till tidig tumördiagnostik [75, 98]. Sammanfattningsvis kan AFP inte rekommenderas generellt vid HCC-övervakning, men det kan övervägas som komplement till ultraljud hos patienter med hög HCC-risk och utan uttalad leverinflammation, men inte vid akut porfyri.

5.3 Intervall för HCC-övervakning

Intervallet styrs av tumörernas tillväxthastighet (dubblingstid av tumörvolym) [99-101]. Studier har visat att screening med ultraljud var 6:e månad är associerad med tidigare tumörstadium och förbättrad överlevnad jämfört med årlig övervakning efter justering för lead time bias [102]. En randomiserad prospektiv studie kunde inte visa någon skillnad mellan screening var 3:e jämfört med var 6:e månad [103]. HCC-övervakning rekommenderas därför var sjätte månad, vilket överensstämmer med internationella riktlinjer [77, 78]. Eftersom magnetkamera har betydligt bättre sensitivitet än ultraljud så har det föreslagits att man då kan ha ett längre intervall mellan undersökningarna, vilket studeras i en pågående studie i Sydkorea [104]. I nuläget saknas dock underlag för att rekommendera något annat intervall än 6 månader.



5.4 Patienturval

Syftet med HCC-övervakning är att möjliggöra tidig upptäckt av HCC för att öka andelen patienter som kan erbjudas en aktiv behandling som leder till förlängd överlevnad (resektion, lokal ablation, levertransplantation eller TACE). Hänsyn måste tas till leverfunktion, allmäntillstånd, komplicerande sjukdomar, förväntad överlevnad och patientens följsamhet (compliance). Övervakningen bör avslutas om aktiv behandling inte längre kan ges på grund av ändrade förhållanden. Förutsättningarna bör därför bedömas regelbundet av läkare, och HCC-övervakning bör inte genomföras vid:

- Child-Pugh klass C, eftersom aktiv tumörbehandling inte kan erbjudas. Undantaget är Child-Pugh C-patienter aktuella för levertransplantation, där en nyupptäckt HCC kan påverka indikationen för transplantation [[105](#), [106](#)].
- Samsjuklighet som omöjliggör aktiv HCC-behandling.
- Kort förväntad överlevnad.
- Bristande följsamhet.

5.5 Underliggande diagnoser

5.5.1 Levercirros

Patienter med tidigare känd levercirros som utvecklar HCC har bättre prognos än patienter utan känd levercirros. Detta kan bero på att HCC i en icke-cirrotisk lever upptäcks senare eller att patienter egentligen har en underliggande cirros som inte är diagnostiserad [[2](#)].

Diagnosen levercirros kan ställas på olika sätt. Cirros är till sin natur en histologisk diagnos, därför har leverbiopsi betraktats som guldstandard. En nyare, icke-invasiv teknik för att värdera svårighetsgraden av kronisk leversjukdom är transient vibrationskontrollerad elastografi (VCTE). Elastografi har en mycket hög sensitivitet för levercirros men sämre specificitet, vilket innebär att man kan utesluta avancerad leversjukdom. Att använda elastografi som enda test för att ställa diagnosen levercirros ska göras med försiktighet, och minst två mätningar av hög kvalitet bör i så fall ligga till grund för diagnosen, där man väljer den med lägst medianvärde. Patienten ska vara fastande och undersökningen vara tekniskt godkänd (10 valida mätningar med interkvartilavstånd < 30 %). Tekniken är behäftad med vissa felkällor (kolestas, inflammation, venös stas etc.). Gränsvärdet mellan avancerad fibros och cirros för elastografivärde varierar i olika studier och numera rekommenderas vanligen ett gränsvärde på cirka 15 kPa [[107](#), [108](#)].

En annan teknik för mätning av leverstelhet är acoustic radiation force impulse (ARFI) [109]. ARFI-tekniken används vid ultraljudsundersökning av levern, antingen som punktmätning (pSWE, point quantification shear wave elastography) eller mätning över ett större område (2D-SWE, two-dimensional shear wave elastography). Elastografi kan också göras vid MRT-undersökning (MRT-elastografi, eller MRE). Observera att gränsvärdena för cirros är olika beroende på teknik och underliggande grundsjukdom som genes till cirros.

Andra metoder för att ställa cirrosdiagnos innefattar:

- dekomensation (ascites, varixblödning och leverencefalopati) hos patient med en kronisk leversjukdom
- endoskopiska fynd som varicer i esofagus hos patient med en kronisk leversjukdom
- biokemiska markörer (patologiska leverfunktionsprover INR, albumin och bilirubin) kan tillsammans med sänkt TPK indikera portal hypertension. Tillsammans med radiologiska fynd och en underliggande kronisk leversjukdom kan de ligga till grund för en klinisk diagnos av cirros. De radiologiska fynden kan vara direkta (lever med cirrotisk utseende) eller indirekta (tecken till portal hypertension med förstörad mjälte eller venösa kollateraler).

5.5.2 Kronisk hepatit B

Vid kronisk hepatit B uppträder HCC framför allt vid cirros (80–90 %) som är en mycket viktig riskfaktor, men ökad risk för HCC finns även hos vissa patienter med hepatit B utan cirros.

En summering av studier på patienter av europeisk härkomst med hepatit B talar för att HCC-incidensen i denna grupp överlag är låg hos dem som inte har cirros (< 0,2 %), men hög vid cirros (> 1,5 %) [110].

Bärare av kronisk hepatit B i Öst- och Sydostasien som ofta har smittats perinatalt har en förhöjd risk för HCC även utan cirros. Den årliga incidensen av HCC stiger med åldern för att överskrida 0,2 % i 40-årsåldern hos män och i 50–60-årsåldern hos kvinnor. En svensk studie talar för att personer av asiatisk härkomst har denna högre HCC-risk även efter flytt till Sverige [41, 111].

Även i Afrika sprids hepatit B perinatalt eller i tidig barndom. Detta tillsammans med miljöfaktorer (till exempel exposition för aflatoxin) bidrar till en hög incidens. Afrikanska män med hepatit B har rapporterats insjukna i



HCC redan i 20–30-årsåldern [112]. I en svensk studie hade män av afrikansk härkomst en årlig HCC-incidens på 0,2 % när de hade nått 50-årsåldern [41].

HCC-övervakning rekommenderas för patienter med hepatit B och cirros. Vid kronisk hepatit B utan cirros är det svårare att ge rekommendationer eftersom flera olika riskfaktorer (se ovan) bör vägas samman. Med anledning av detta har man försökt skapa poängsystem som beräknar risken för HCC, som PAGE-B, CAGE-G, SAGE-B etc., men de ger i nuläget otillräcklig vägledning för patienter utan cirros, eftersom det saknas validering i vissa populationer som till exempel den afrikanska [113-118].

För patienter med kronisk hepatit B utan cirros rekommenderas HCC-övervakning för män över 40 år och kvinnor över 50 år vid asiatisk eller afrikansk härkomst, framför allt om de dessutom har andra riskfaktorer. För hepatit B-infekterade av annan härkomst rekommenderas HCC-övervakning individuellt.

Faktorer som ökar risken för HCC hos bärare av kronisk hepatit B:

- härkomst från öst- och Sydostasien eller Afrika
- manligt kön
- stigande ålder
- förekomst av HCC hos nära släkting
- höga nivåer av hepatit B-DNA ($> 20\,000$ IU/ml)
- aktiv inflammation med höga ALAT-nivåer
- avancerad fibros (stadium F3) [119, 120]
- hepatit B virus genotyp C
- lång infektionsduration
- samtidig infektion med hepatit C eller D
- tidigare exponering för aflatoxin
- diabetes mellitus.

5.5.3 Kronisk hepatit C

Vid kronisk hepatit C beräknas 15–20 % utveckla levercirros efter 20 år. Vid kvarvarande viremi är HCC-incidensen i Europa vid hepatit C-relaterad cirros cirka 3 % per år [110, 121, 122]. Risken för HCC är korrelerad till fibrosgraden mätt med elastografi [123]. Direktverkande antiviral terapi (DAA) leder till utläkning av kronisk hepatit C hos > 95 %, och tidig behandling eliminerar därför risken för cirrosutveckling. DAA-behandling till patienter med etablerad

hepatit C-cirros minskar risken för HCC-utveckling [124]. HCC-risken vid utläkt hepatit C med cirros beräknas till omkring 1–2 % per år [38, 125].

HCC-övervakning rekommenderas för patienter med hepatit C-relaterad levercirros med såväl aktiv som utläkt hepatit C. Rekommendationen vid utläkt hepatit C gäller för patienter som före behandling bedömdes ha levercirros (baserat på kliniska fynd, biokemi och elastografi, eller leverbiopsi), även i de fall där leverstelheten sjunker till < 12,5 kPa efter framgångsrik behandling. Det saknas idag kunskap om när och i vilka subgrupper som HCC-övervakning kan avslutas eftersom HCC kan uppkomma även i lever med normaliserad leverstelhet efter utläkning [126].

5.5.4 Alkoholrelaterad leversjukdom

Hög alkoholkonsumtion är en av de vanligaste orsakerna bakom utveckling av levercirros, men sambandet mellan alkohol och HCC är komplext. I två svenska studier var 19 % [17] respektive 25 % [127] av HCC-fallen relaterade till alkoholcirros. Enligt en metaanalys av 19 prospektiva studier ökar HCC-risken med 16 % vid konsumtion av 3–5 drinkar per dag, och med 22 % vid konsumtion av > 5 drinkar per dag [128]. I en dansk populationsbaserad studie på öppenvårdspatienter med alkoholrelaterad cirros bedömdes risken att utveckla HCC vara 0,7 % per år [129]. Risken är dock högre (upp till 2,9 % per år) hos patienter med alkoholrelaterad cirros som kontrolleras på sjukhus [130]. Alkohol bidrar med en relativt sett större riskökning i områden med lägre HCC-incidens, jämfört med i områden som har högre HCC-risk, där hepatit B och hepatit C är vanligare [131].

5.5.5 Primär biliär kolangit (PBC)

PBC med cirros utgör en betydande risk för HCC, särskilt hos män [132, 133]. PBC-patienter som ingått i ett övervaknings-program har visats få en förbättrad prognos [134].

5.5.6 Autoimmun hepatit (AIH)

Risken att utveckla HCC vid AIH-relaterad cirros är lägre än vid viral hepatit och alkoholrelaterad cirros. Risken uppskattas till cirka 1 % per år [135, 136].

5.5.7 Ärftlig hemokromatos (HH)

Patienter med hereditär hemokromatos (HH) med utvecklad cirros har en ökad risk för HCC [137-139] med en årlig incidens på upp till 4 % [138]. Risken



minskar om framgångsrik behandling reducerar fibrosstadium till F2 eller mindre [\[140\]](#).

5.5.8 Alfa-1-antitrypsinbrist

Alfa-1-antitrypsinbrist är sällsynt varför HCC-risken hos PiZZ-homozygoter är svårberäknad, men den verkar vara något lägre än för andra cirrossjukdomar [\[141, 142\]](#).

5.5.9 Wilsons sjukdom

Risken för HCC är förhöjd vid levercirros men riskestimaten är osäkra. HCC-övervakning rekommenderas vid cirros [\[143, 144\]](#).

5.5.10 MASLD (Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, tidigare benämnt NAFLD)

Risken för HCC vid levercirros orsakad av MASLD varierar i olika studier mellan 0,5 och 2,6 % per år, och HCC-övervakning bedöms därför vara indicerad [\[145\]](#). MASLD förekommer hos 20–30 % av befolkningen, och det finns en ärftlighet där släktingar till patienter med bekräftad MASLD har en ökad risk att utveckla HCC [\[146\]](#). MASLD är den underliggande kroniska leversjukdom som har störst andel patienter med HCC i en icke-cirrotisk lever. I dagsläget rekommenderar man inte HCC-övervakning av patienter som inte utvecklat levercirros. Man kan dock överväga att påbörja HCC-övervakning av patienter utan levercirros med elastografivärde över 15 kPa [\[147-149\]](#).

5.5.11 Akut intermittent porfyri (AIP)

AIP leder sällan till levercirros. Riskfaktorer för HCC är i stället ålder och sjukdomsaktivitet. Individer som har eller någon gång har haft biokemisk eller klinisk sjukdomsaktivitet har efter 50 års ålder en årlig risk för HCC-utveckling runt 1,8 % [\[8\]](#). Resultat från svenska studier [\[75, 98\]](#) tyder på att HCC-övervakning vid AIP från 50 års ålder kan förbättra 3- och 5-årsöverlevnaden och rekommenderas i internationella riktlinjer [\[150\]](#).

5.5.12 Porfyrria cutanea tarda (PCT)

Risken för HCC vid PCT är relaterad till utlösande leversjukdom. Graden av leversjukdom avgör om HCC-övervakning är motiverad. Om leversjukdom och PCT behandlas framgångsrikt så är risken för HCC-utveckling låg. HCC-övervakning är inte motiverad med anledning av PCT i sig.

5.6 Kostnadseffektivitet av HCC-övervakning

Kostnadseffektivitet vid HCC-övervakning har undersökts i ett flertal modellanalyser, och en översiktsartikel visar att HCC-övervakning i 6-månadersintervall kan vara kostnadseffektivt [151]. Författarna menar dock att slutsatsen ska tolkas med stor försiktighet då studierna använder olika antaganden om följsamhet, HCC-incidens, patientkaraktäristika och övervakningens utformning. Ingen av studierna i genomgången har specifikt undersökt HCC-övervakning i en svensk kontext.

De nyare studierna som undersöker kostnadseffektiviteten av HCC-övervakning halvårsvis med ultraljud samt ultraljud i kombination med AFP kommer fram till lite olika resultat. Amerikanska studier från 2019 [152] och 2020 [95] visar att ultraljud är billigare och bättre än ingen övervakning. Den senare studien visar också att ultraljud och AFP är en billigare och bättre strategi än enbart ultraljud [95]. I en australiensisk studie från 2023 är kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår cirka 230 000 SEK när ultraljud jämförs med ingen övervakning för patienter i åldersintervallet 40 till 60 år [153]. När ultraljud och AFP jämförs med enbart ultraljud är kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår cirka 210 000 SEK [153]. En kanadensisk studie från 2019 visar att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår är cirka 770 000 svenska kronor när ultraljud jämförs med ingen övervakning för patienter med fibrograd F3/F4 som genomgått en lyckad behandling för hepatit C och har en årlig HCC-incidens av 0,5 % [154]. Motsvarande resultat för patienter med cirros och en årlig HCC-incidens av 1,39 % är cirka 385 000 SEK [154]. En amerikansk studie från 2022 undersöker också patienter med lyckad behandling av hepatit C och visar att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår är cirka 960 000 SEK när ultraljud med AFP jämförs med ingen övervakning för 50-åriga patienter [155]. I analysen avslutas övervakningen vid 70 års ålder. Om övervakningen fortsätter till 75 års ålder är kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår betydligt högre.

Flera studier visar att HCC-incidensen påverkar kostnadseffektiviteten av övervakning. Mot bakgrund av befintlig litteratur är det svårt att redogöra för några tydliga gränser för HCC-incidens där övervakning skulle kunna anses kostnadseffektiv, inte minst då studierna är förknippade med betydande heterogenitet. Screeningkostnaden är en mindre del av den totala kostnaden, den stora kostnaden kopplas till behandlingen i och med att fler tumörer upptäcks och blir behandlingsbara. Sammantaget är det svårt att uttala sig om kostnadseffektiviteten i en svensk kontext. Studierna antyder att halvårsvis övervakning med ultraljud eller ultraljud med AFP kan ge positiva



hälsoeffekter och samtidigt vara kostnadsbesparande (screening är ett så kallat dominant alternativ) likväl som kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår skulle kunna vara så hög som nästan 1 miljon kronor. En sammanvägd bedömning för Sverige skulle kunna vara ungefär 500 000 kronor per kvalitetsjusterat levnadsår även om en sådan uppskattning är förknippad med mycket stor osäkerhet. För mer precisa skattningar för svenska förhållanden är det nödvändigt att anpassa beräkningarna så att de i så stor utsträckning som möjligt motsvarar svensk klinisk praxis.

Eftersom underlagen för analyserna är kontextberoende och ett stort antal parametrar kan påverka slutresultatet är det mycket angeläget att HCC-övervakning genomförs så att den kan utvärderas med vetenskapliga metoder. HCC-övervakning bör därför kopplas till ett nationellt kvalitetsregister som är utformat så att kostnadseffektiviteten kan utvärderas.

KAPITEL 6

Ärftlighet

HCC brukar inte betecknas som ärftlig, men vissa leversjukdomar, till exempel ärftlig hemokromatos, som också ger ökad risk för levercancer, har en genetisk bakgrund [156]. Ärftlig hemokromatos orsakas i de allra flesta fall av en specifik genvariant i HFE-genen som är vanligt förekommande i heterozygot form i den nordeuropeiska befolkningen. Sjukdomen nedärvs autosomt recessivt, vilket innebär att genvarianten orsakar ärftlig hemokromatos enbart i homozygot form. Penetransen för att utveckla allvarlig sjukdom med levercirros och ökad risk för HCC är dock relativt låg [157].

Alfa-1-antitrypsin brist är en annan ärftlig sjukdom som ger ökad risk för HCC [158]. Nedärvningsmönstret är även här autosomt recessivt.



KAPITEL 7

Symtom och tidig utredning

7.1 Symtom och kliniska fynd

Symtom vid HCC är ospecifika. De kan ofta relateras till underliggande leversjukdom och leverfunktion. Leverfunktion är en viktig prognostisk faktor. Trötthet, viktförlust, aptitlöshet och buksmärtor är mycket vanligt vid tidpunkten för diagnos [159, 160]. I cirka 2/3 av HCC-fallen finns levercirros, oftare hos män än hos kvinnor [159-161]. Vid cirros förekommer leversviktssymtom som ascites, benödem, ikterus och mag-/tarmblödning, men även ospecifika symtom som trötthet och aptitlöshet är vanligare hos HCC-patienter med cirros än utan [160]. Feber, däremot, är vanligare hos patienter utan cirros. Förstorad lever är ett mycket vanligt fynd (84 %) oavsett cirrosförekomst.

7.2 Ingång till standardiserat vårdförlopp

Nedanstående beskrivning av standardiserat vårdförlopp levercancer finns även att tillgå via Kunskapsbanken: [Standardiserat vårdförlopp levercancer](#).

Misstanke om HCC bör väckas vid:

- palpabel knöl i övre delen av buken
- fokala fynd vid utredning av leversjukdom eller hastig försämring av kronisk leversjukdom
- bilddiagnostiskt fynd i levern där cancermisstanke finns, till exempel vid övervakning av högriskgrupper (enligt nationella vårdprogrammet) eller vid överraskningsfynd vid annan utredning.

Misstanke ska föranleda relevanta prover och samtidig remiss till DT eller MRT (filterfunktion).

Välgrundad misstanke föreligger vid ett eller flera av följande tecken och patienten ska då omedelbart remitteras till utredning enligt standardiserat vårdförlopp:

- bilddiagnostiskt fynd talande för malignitet i levern utan annan känd aktuell malign sjukdom, oavsett bilddiagnostisk metod
- kronisk leversjukdom i kombination med nyttillkommen fokal leverlesion > 1 cm
- histopatologiskt fynd talande för primär levercancer
- misstanke om malignitet i levern vid bukoperation.



KAPITEL 8

Diagnostik och staging

Rekommendationer 8.2 Radiologi

- Vid misstanke om primär levercancer bör man utföra DT 4-fas lever/buk samt DT torax för att förkorta utredningsprocessen och få staging inför multidisciplinär konferens (MDK).
- Bilddiagnostiska kriterier för HCC kan endast användas hos högrisk-patienter med cirros, kronisk hepatit B infektion eller tidigare HCC. (++++)
- Standardiserad bedömning av fynden vid DT, MRT eller CEUS bör utföras i enlighet med LI-RADS diagnostiska algoritm. (+++)
- För att optimera förutsättningarna att påvisa artärfas-uppladdande HCC bör 750 mg jod/kg kroppsvikt användas vid DT-undersökningen (under förutsättning att patientens njurfunktion medger detta). (++)
- I de fall då DT inte är konklusiv för HCC vid fokal leverlesion i cirrotisk lever bör MRT lever utföras i första hand. (++++)
- CEUS kan användas som diagnostiskt underlag ffa då DT och eller MRT är inkonklusiva eller inte kan genomföras, men metoden är beroende av att undersökningen bedöms av erfaren radiolog (++)
- Förändringar som är misstänkta för HCC, men som inte uppfyller kriterierna för LI-RADS 5 (= LI-RADS 4) bör diskuteras vid MDK.
- GRADE-gradering är inte direkt tillämpbar för frågeställningar rörande diagnostik, och avsatta resurser är begränsade, varför GRADE baseras på utförlig litteratursökning och beprövad erfarenhet.

Rekommendationer 8.3 Indikation för leverbiopsi

- Biopsi bör undvikas på patienter som är tänkbara för kirurgisk behandling som resektion eller transplantation (inkl. down-staging). Vid icke-metastaserad sjukdom bör eventuellt beslut om biopsi därför tas på MDK.
- Biopsi bör göras när HCC misstänks på patient UTAN cirros eller kronisk hepatit B, när resektion inte planeras primärt. (PAD krävs även för HCC-diagnos vid medfödd hepatisk fibros eller cirros pga vaskulär orsak samt hos barn.)

- Biopsi bör även övervägas vid cirros, om tumör uppvisar icke-konklusivt kontrastmönster hos patient utan tidigare HCC-diagnos.

Rekommendationer 8.4 Staging och prognostiska faktorer vid HCC

- Vid nyupptäckt HCC bör stadiindelning göras för att kunna välja behandling samt prognostisera och utvärdera resultat. De faktorer som påverkar prognos och behandlingsmöjlighet vid HCC och därmed utgör basen för stadiindelningen delas ofta in i tre grupper:
 - tumörutbredning (enligt DT och/eller MRT)
 - leverfunktion och förekomst av portahypertension
 - allmäntillstånd (funktionsstatus) och samsjuklighet.
- En svensk HCC-behandlingsöversikt motsvarar de överenskomna principerna för behandlingsrekommendationer i Sverige, men då det finns många fler faktorer att ta hänsyn till än vad en algoritm rymmer, bör alla HCC-patienter som kan tänkas ha nytta av aktiv antitumoral behandling diskuteras vid hepatobiliär multidisciplinär behandlingskonferens.

Rekommendationer 8.5 Diagnosbesked

- Patienter bör få individuell och saklig information om sjukdomen, möjlig behandling och förväntat resultat, så att de kan göra ett grundat ställningstagande till den behandling som erbjuds. Vid diagnosbeskedet bör patienten få möjlighet att ha med sig närstående.
- Patienter bör vid behov få möjlighet till uppföljande samtal som upprepar och kompletterar informationen från diagnosbeskedet.

8.1 Utredning enligt standardiserat vårdförlopp

Läs om standardiserat vårdförlopp för levercancer via Kunskapsbanken: [Standardiserat vårdförlopp levercancer](#).

8.2 Radiologisk diagnostik av HCC

8.2.1 Val av metod

8.2.1.1 Kontrastförstärkt ultraljud (CEUS)

CEUS kan användas för initial karaktäristik av fokala leverlesioner (FLL) påvisade vid HCC-övervakning av patienter med levercirros [162]. CEUS är



exempelvis av värde för att differentiera mellan små HCC och ICC (intrahepatiska kolangiocarcinom). Vid dynamisk undersökning uppvisar ICC stark wash-out inom 60 sekunder medan HCC har en svag wash-out som inträffar senare än 60 sekunder.

LI-RADS CEUS kan möjliggöra en tydligare kommunikation mellan kliniker och radiolog och innebär fördelar för forskning och utbildning [163].

CEUS är ingen panoramateknik, eftersom artärfasen är alltför kort för att man ska hinna skanna hela levern på ett adekvat sätt. CEUS kan inte heller användas för stadiindelning av tumören, förutom vid malign portatrombos. Hos patienter som av olika skäl inte kan genomgå 4-fas-DT eller multifasisk MRT (till exempel på grund av nedsatt njurfunktion) kan CEUS användas för att bedöma sannolikheten att FLL är HCC. CEUS är även av värde vid ultraljudsledd biopsi av FLL.

Avseende användning av CEUS då både DT och MRT är inkonklusiva och vid hypointensa lesioner i leverspecifika MRT-fasen, se avsnitt [8.2.3 Förändringar med atypiskt kontrastuppladdningsmönster](#).

8.2.1.2 Datortomografi

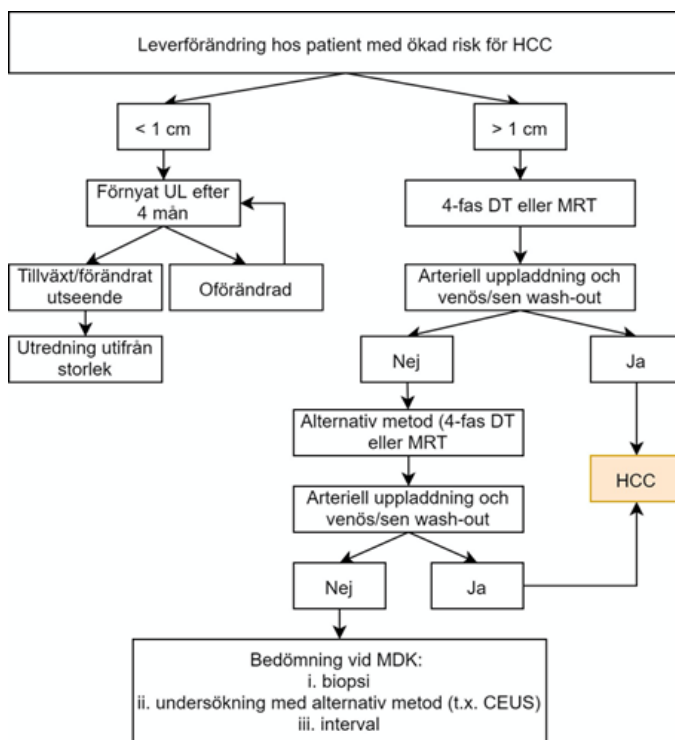
Metaanalyser har visat att MRT med extracellulär kontrast eller med leverspecifik kontrast har något högre poolad sensitivitet för HCC än DT, medan specificiteten är jämförbar [164]. Överlag uppvisar dock utförda studier metodologiska problem, som selektionsbias och publikationsbias, varför evidensgraden betraktas som låg och inte tillräcklig för att rekommendera MRT före DT i rutinsjukvård. DT har bättre tillgänglighet och därmed bättre möjlighet att uppfylla ledtiderna i SVF. Datortomografi har bättre förutsättningar än MRT för stadiindelning av tumören p.g.a. större undersökningsområde, inkluderande torax och lilla bäckenet.

Vid initial DT och efter lokoregional behandling bör undersökningen utföras i 4 faser: nativ + sen artärfas + portovenös fas + sen fas (3-5 min). Vid uppföljning av känd HCC kan nativ fas undvaras (= 3-fas DT lever-buk).

Hypervaskulära levertumörer, som HCC, syns bäst i sen artärfas när minimal kontrastuppladdning i parenkymet föreligger. Protokoll med 630 mg jod/kg har visats framställa HCC bättre än protokoll med 525 mg jod/kg [165], men mycket tyder på att 750 mg jod/kg är den optimala dosen. Maxdos för kvinnor motsvarar kroppsvikten 80 kg och för män 100 kg. Injektionstid 25 sekunder [166].

För diagnostisk algoritm vid HCC och imagingutredning vid fynd påvisade vid surveillance se [Figur 2 Diagnostik algoritm för HCC enligt EASL](#).

Figur 2. Diagnostisk algoritm för HCC enligt European Association for the Study of the Liver (EASL) [77]



8.2.1.3 MRT

MRT av levern är en väl etablerad metod som har förbättrats signifikant över åren tack vare utveckling av hårdvara, mjukvara och kontrastmedel. Jämfört med DT är fördelar med MRT avsaknad av strålning, bättre kontrastupplösning och bättre förmåga att bedöma steatos, fibros och järninlagring i levern. En annan fördel är möjligheten att använda leverspecifika kontrast. Förutom att uppträda som ett extracellulärt kontrastmedel i den tidiga, dynamiska kontrastfasen så finns möjlighet till extra information genom kontrastupptaget i hepatocyterna i sen fas. Leverspecifika kontrastmedel, som till exempel Gadoxetate disodium (Primovist) har dock nackdelar som högre pris och sämre diagnostisk förmåga i dynamiska fasen jämfört med extracellulärt kontrastmedel.

Nationella leversällskap i Asien, som det japanska leversällskapet [167], rekommenderar användning av Primovist vid diagnostiken av HCC. Dock råder regionala skillnader i epidemiologin av HCC, och det amerikanska och europeiska leversällskapet bedömer evidensläget otillräckligt för att rekommendera ett kontrastmedel framför ett annat [77, 168].

I Sverige kan vi därför inte rekommendera rutinmässig användning av Primovist. Individuellt ställningstagande till val av kontrastmedel i varje enskilt



fall rekommenderas, beroende på patientfaktorer, lokal expertis och tillgänglighet.

8.2.2 Radiologiska kriterier för HCC-diagnos

8.2.2.1 Icke-invasiva kriterier

Icke-invasiva kriterier för HCC-diagnostik kan endast användas hos patienter med hög risk för HCC (cirros eller kronisk hepatit B) [169]. Diagnosen baseras på det typiska kontrastuppladdningsmönstret vid HCC, det vill säga ökad uppladdning i sen artärfas och minskad uppladdning i venös och/eller sen fas (wash-out), förekomsten av kontrastuppladdande kapsel samt på lesionens storlek och tecken på tillväxt.

8.2.2.2 LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System)

LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System) är ett nu allmänt använt system för att standardisera tolkningen av fynden, minska variationen i bedömningarna samt underlätta kvalitetssäkring, interdisciplinär kommunikation och forskning hos patienter med riskfaktorer för HCC. LI-RADS rekommenderas av det amerikanska leversällskapet AASLD. Detaljerade instruktioner rörande alla aspekter av imaging-diagnostiken finns på LI-RADS hemsida [170].

Med hjälp av specificerade kriterier stratifieras risken för HCC i fem kategorier:

- LR 1: definitivt benign
- LR 2: troligen benign
- LR 3: intermediär sannolikhet för HCC
- LR 4: troligen HCC
- LR 5: definitivt HCC.

Till skillnad mot övriga system behandlar LI-RADS hela spektrumet av fynd som kan ses vid cirros och ger detaljerade praktiska anvisningar för alla modaliteter som används för diagnostik av HCC. De olika kategorierna kan kopplas till en rekommenderad handläggning. Förändringar enligt LI-RADS 4 bör liksom LI-RADS 5 diskuteras vid MDK. Studier visar att LI-RADS 5 har lika hög specificitet för HCC (96–97 %) som EASL- och AASLD-riktlinjerna [171].

8.2.3 Förändringar med atypiskt kontrastuppladdningsmönster

Vid MDK kan beslutas om handläggning med imaging med alternativ modalitet, biopsi eller intervalluppföljning. Individuell bedömning på MDK baseras på klinisk bild, lesionernas karaktäristika, förekomst av synkrona eller tidigare HCC, åtkomlighet för biopsi samt tillgänglig expertis. Om biopsi är negativ eller inte tas, bör fortsatt uppföljning med multifas DT eller MRT lever med leverspecifik kontrast utföras (med 3–6 månaders intervall vid LI-RADS 3 och kortare vid LI-RADS 4). Patienter med stationär bild kan efter 12–18 månader återgå till HCC-övervakning med ultraljud.

2–5 % av alla nyupptäckta FLL i cirroslever utgörs av intrahepatiska cholangiocarcinom (ICC), och dessa karaktäriseras ofta som “ej definitivt maligna” vid DT och/eller MRT. Vid CEUS uppvisar ICC stark wash-out inom 60 sekunder, medan HCC har en svag wash-out som inträffar senare än 60 sekunder. I en stor retrospektiv multicenterstudie, där man vid CEUS använde definitionen sen, svag wash-out för HCC, fann man ett positivt prediktivt värde på nästan 99 % för HCC [172]. CEUS har således visats vara av värde vid fall av oklara noduli i cirroslever vid DT eller MRT [173]. P.g.a. att CEUS är en operatörs-beroende undersökning, är det dock något oklart om dessa resultat kan upprepas utanför expertcentren.

8.2.4 Radiologiska aspekter vid HCC i icke-cirrotisk lever

HCC-tumörer i icke-cirrotisk lever har i regel ett långt asymtomatiskt förlopp och är oftast tämligen stora vid upptäckten. De har oregelbunden, högre kontrastmedelsuppladdning i sen artärfas och lägre kontrastuppladdning i venös/sen fas jämfört med omgivande vävnad. Hos patienter utan cirros, kronisk hepatit B eller tidigare HCC är dessa fynd dock ospecifika och PAD krävs för en definitiv diagnos.

Det finns en hel rad av benigna lever-lesioner (till exempel cystor, hemangiom) och pseudolesioner (till exempel perfusions-störningar, fokala fettinfiltrationer) som kan förväxlas med HCC. På LI-RADS webbplats finns en manual som detaljerat beskriver benigna leverförändringar [170, 174].

8.2.5 Radiologisk bedömning av behandlingsrespons vid HCC

Bedömning av behandlingsresponsen krävs i det individuella fallet för bestämning av prognosen och för den framtida handläggningen av patienten. Responsevaluering är också forskningsmässigt viktig vid utvärderingen av nya



behandlingar. Förlängd överlevnad är det primära målet vid onkologisk behandling av maligniteter som HCC. Radiologiska metoder är viktiga för att tidigt dokumentera objektiva tecken på behandlingsrespons som korrelerar med överlevnaden. En nackdel med standardmetoden RECIST vid HCC är att det finns effektiva behandlingar, som en del lokoregionala modaliteter och målriktade läkemedel, som inte påverkar tumörernas storlek och där den kliniska behandlingseffekten därför inte fångas [175]. Problemet med avsaknaden av tumörkrämpning avhjälpes med introduktionen av konceptet ”viabel” tumör i de modifierade RECIST-kriterierna (mRECIST) [176]. Viabel tumör definieras radiologiskt som det kvarvarande kontrastuppladdande området i tumören. I stället för att som vid RECIST 1.1 mäta tumörens längsta diameter mäter man enligt mRECIST den längsta diametern av det största kontrastuppladdande området (utan att korsa över nekrotiskt område). Vid lokoregional behandling (oftast ablation eller TACE) av HCC i tidigt eller intermediärt stadium eftersträvas komplett nekros (CR) utan kvarvarande kontrastuppladdning. I annat fall rekommenderas, efter diskussion på MDK, kompletterande /alternativ behandling. Flera studier har dock visat att respons (= ORR, overall response rate) efter lokoregional behandling mätt med mRECIST predikterar överlevnad (OS) [177]. Den första kontrollen med DT eller MRT görs vanligen efter 1 – 3 månader [178].

mRECIST används även vid studier av systemisk behandling av HCC. Vid avancerad HCC rekommenderar dock internationella riktlinjer såväl mRECIST som konventionell RECIST [179].

År 2017 introducerade Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) en algoritm för standardiserad bedömning av behandlingssvaret efter lokoregional behandling av HCC (LR-TR) [180]. LR-TR kategoriserar respons efter behandling i LR-TR viable (definitivt eller sannolikt viabel), LR-TR equivocal (oklar viabilitet) och LR-TR nonviable. LR-TR viable definieras som nodulär, expansiv eller tjock, oregelbunden vävnad med något av:

- Artärfasuppladdning
- Washout
- kontrastuppladdning liknande den före behandlingen.

Förväntat kontrastuppladdningsmönster efter behandling, som tunn uppladdning i periferin av lesionen efter embolisering, bör karaktäriseras som LR-TR nonviable. Fall där uppladdningen inte är typisk för detta behandlings-specifika mönster och som inte uppfyller kriterierna för LR-TR viable, bör karaktäriseras som LR-TR equivocal.

En metaanalys har visat att LR-TR har högre specificitet för tumörviabilitet än mRECIST men samma sensitivitet [181]. Detta kan dock förklaras av kategorin LR-TR equivocal, vars motsvarighet inte finns vid mRECIST.

LR-TR kan upplevas vara enklare att använda i klinisk rutin än mRECIST, men LR-TR är således endast tillämplig efter lokoregional behandling.

8.2.6 Checklista för radiologiskt standardutlåtande vid levertumörfrågeställning

Remittentens information till radiolog:

Känd leversjukdom (till exempel hepatit C, PBC med mera samt eventuell känd cirros/steatos med mera)?

Tidigare leverbehandling (ablation, resektion, TACE med mera)?

HCC-övervakning/surveillance?

Eventuellt tidigare kända fokala förändringar?

Radiologutlåtande:

Datum undersökning + modalitet ink. typ av kontrast + faser.

Undersökningskvalitet + eventuella jämförelseundersökningar.

Leverbedömning generellt:

Parenkym: tecken på cirros, fibros, steatos

Tecken på portahypertension (mjältstorlek, venösa kollateraler, ascites).

Öppetstående porta? Benign-malign trombos samt nivå (huvudstam, höger-vänster, segmentell)?

Gallvägar: eventuell dilatation med nivå och orsak.

Fokala förändringar:

Antal lesioner malignitetsmisstänkta respektive benigna, eventuella likheter/olikheter.

Malignitetsmisstänkta fokala förändringar:

- största diameter.
- lokalisation (perifer/central, segment eventuell närhet/växt mot andra strukturer).
- karakteristika (kontrastegenskaper, eventuell tillväxt med mera)
- eventuell kärlinvasion.
- LIRADS kategori (förutsatt cirros/kronisk hep B)
- Differentialdiagnoser.



Tydligt benigna förändringar: diagnos, storlek och lokalisation.

Extrahepatisk patologi:

Patologiska lymfkörtlar regionalt (> 2 cm) eller generellt ($> 1,5$ cm).

Tumörmisstanke extrahepatiskt.

Kärl övrigtanatomiska kärlvarianter samt eventuell närhet/påverkan av tumör.

Sammanfattning

Leverlesioner Benigna Maligna.

LI-RADS kategori (förutsatt cirros/hepatit B).

Makrovaskulär kärlinvasion?

Extrahepatiska fynd.

TNM.

Behov av komplettering/uppföljning.

8.3 Indikation för leverbiopsi vid HCC

Biopsi bör utföras på strikt indikation vid utredning av levertumörer, dels p.g.a. risk för blödning, dels p.g.a. risk för tumörspridning (risken svår att mäta, men kan vara i storleksordningen 1–2%) [182-185]. Det finns även en risk för falskt negativa biopsier, det vill säga låg sensitivitet, framför allt vid mindre lesioner, vilket innebär att biopsi bör undvikas vid storlek på 1 cm eller mindre.

För patienter utan cirros eller hepatit B eller akut porfyri > 50 år, krävs histopatologi för att fastställa HCC-diagnos, eftersom sannolikheten för HCC jämfört med andra tumörtyper då är lägre. Detsamma gäller för barn, vid medfödd fibros och vid cirros av vaskulär genes (som ärftlig hemorrhagisk telangiectasi, Budd-Chiari, kronisk portaokklusion eller hjärtsvikt) [186].

Biopsi bör även övervägas vid underliggande cirros eller hepatit B när radiologiska kriterier för HCC inte uppfylls, till exempel LIRADS-4 eller LIRADS-M, se avsnitt [8.2.2 Radiologiska kriterier för HCC-diagnos](#). Detta bör diskuteras vid MDK.

Hos patient där radiologin inte uppfyller HCC-kriterier, men ger en tydlig bild av avancerad tumörutbredning och uppenbart palliativ situation, men där systemisk onkologisk behandling övervägs, bör leverbiopsi genomföras skyndsamt för att inte fördröja diagnos och adekvat palliativ vård. Överväg kontakt med levercentrum innan biopsi.

8.4 Staging och prognostiska faktorer vid HCC

8.4.1 Tumörutbredning

8.4.1.1 Tumörstorlek

Ökad tumördiameter är korrelerad till sämre prognos och ökad förekomst av mikrovaskulär invasion [187]. Tumörstorlek har betydelse för diagnoskriterier (se avsnitt [8.2 Radiologisk diagnostik av HCC](#)) samt vilka behandlingar som är möjliga (se kapitel [11 Primär behandling inklusive pre- och postoperativ behandling](#)). Största viabla tumördiameter bedöms inför levertransplantation (se avsnitt [11.4 Levertransplantation \(LTx\) vid HCC](#)), diametern har också en viktig betydelse [188-191] för resultaten av ablation (se avsnitt [11.2 Ablation](#)) samt för transarteriella behandlingar (se avsnitt [11.5 Transarteriell lokoregional behandling](#)). Singulära små tumörer < 2 cm kallas i BCLC för ”mycket tidig HCC”, och i TNM 8 för T1a och har god prognos [77, 192]. Vid selektion inför levertransplantation räknas vanligen inte tumörer < 10 mm.

8.4.1.2 Tumörens växtsätt

HCC växer ibland på ett svåravgränsat, diffust sätt, vilket dels är en ogynnsam prognostisk faktor i sig, dels ökar svårigheten att både identifiera tumören och att bedöma tumörutbredningen [193]. Tillväxthastighet har också identifierats som en prognostisk faktor [194].

8.4.1.3 Antal tumörer och förekomst av ”satelliter”

Antal tumörer kan ibland vara svårbedömt. Dels p.g.a. tumörens växtsätt och dels p.g.a. vanlig förekomst av multipla fokaliteter med varierande karaktäristika (se avsnitt [8.2 Radiologisk diagnostik av HCC](#)). Detta kan ha stor påverkan för behandlingsplanering. Begränsningar utifrån tumörantal finns för alla kurativt syftande behandlingar, även om en exakt gräns är svår att ge. Mindre tumörer i anslutning till en större beskrivs ibland som ”satelliter”, men bör i princip räknas som separata tumörer.

8.4.1.4 Malign vaskulär invasion

Förekomst av vaskulär invasion (både makro- och mikroskopiskt) signalerar avancerad tumörsjukdom och sämre prognos (se kapitel [9 Kategorisering av tumören](#)). Makroskopisk vaskulär invasion utgör absolut eller relativ kontraindikation för flera behandlingsalternativ (se kapitel [11 Primär](#)



[behandling inklusive pre- och postoperativ behandling](#)). Malign portatrombos kan klassificeras beroende på dess omfattning [195] med sämre prognos ju mer central trombos, där malign huvudstamsprognos kan exkludera även systemisk behandling. Eftersom både vaskulär tumörinvasion och benign portatrombos är vanligt i HCC-populationen är det viktigt att differentiera mellan dessa. Förekomst av malign gallvägstrombos är ovanligt, men är också en negativ prognostisk faktor [196].

8.4.1.5 Lymfkörtelmetastasering

Lymfkörtelmetastasering vid HCC är mindre vanligt än vid många andra cancertyper, åtminstone i samband med resektabelt stadium, men innebär i förekommande fall en lika dålig prognos som annan fjärrmetastasering. Lymfkörtelutrymning i samband med kirurgi verkar inte ge bättre prognos [197]. Hos HCC-patienter med fjärrmetastaser är dock lymfkörtelmetastaser relativt vanligt [198].

8.4.1.6 Fjärrmetastasering

HCC sprider sig oftast inom levern och via makrovaskulär invasion, men vid fjärrmetastasering är lungor, lymfkörtlar, skelett och binjuror de vanligaste lokalerna [199].

8.4.1.7 Tumörmarkören alfa-fetoprotein

Alfa-fetoprotein (AFP) användes förr för att sätta HCC-diagnos, men rekommenderas inte längre p.g.a. dålig sensitivitet (65 %) och specificitet (82 %). Däremot är stegrat AFP en negativ prognostisk faktor där höga värden ofta associeras med malign vaskulär invasion [200].

AFP används vid selektion inför levertransplantation, med gränsvärden på 200, 400 eller 1000 ng/mL (se avsnitt [11.5 Transarteriell lokoregional behandling](#)) [201]. Initial AFP-nivå spelar då viss roll, men AFP-respons efter given preoperativ behandling inför levertransplantation är en ännu starkare prognostisk faktor, vilket innebär att framför allt det senaste värdet räknas, vilket ger utrymme för downstaging [202].

8.4.2 Leverfunktionsbedömning

Diagnostik av levercirros samt behandling och uppföljning av olika cirroskomplikationer beskrivs detaljerat i [Nationellt vårdprogram för levercirros](#) från 2022. Relevanta delar av vårdprogrammet sammanfattas här

tillsammans med nyare rekommendationer som tillkommit efter vårdprogrammets publicering.

HCC är ett heterogent tillstånd, vissa patienter genomgår kurativa behandlingar, andra kan ha en lång överlevnad och bra livskvalitet med palliativa behandlingar, medan vissa är svårt sjuka med kort förväntad överlevnad. Diagnostik och behandling av portal hypertension och cirroskomplikationer ska ses och genomföras i perspektiv av den enskilda patientens hela sjukdom.

Vid diagnos av HCC har 70–80 % av patienterna levercirros, som inte sällan är okänd och kompenserad, varvid HCC kan vara det första symtomet på en tidigare okänd cirros. Patienterna bör genomgå standardiserad utredning för att klargöra genesen till leversjukdomen. Vissa tillstånd är behandlingsbara och adekvat handläggning av dessa kan förbättra prognosen av HCC.

Cirrosdiagnosen baseras på samlad bedömning av klinik, radiologi, biokemi, elastografi och endoskopiska fynd. Leverbiopsi behövs sällan för cirrosdiagnostik, men kan bli aktuellt om övriga undersökningsresultat ger en oklar eller motstridig bild. Det är viktigt att inse att det finns situationer där radiologi varken kan bekräfta eller utesluta förekomst av levercirros!

Kompenserad cirros har relativt bra prognos, 10-årsöverlevnaden är cirka 80 %. Efter första dekomensation sjunker 5-årsöverlevnaden till 30–50 %. Begreppet dekomensation är väldefinierat och förutsätter något eller flera av följande:

- varixblödning
- kliniskt detekterbar ascites
- tydlig hepatisk encefalopati, grad > 1 enl New Haven kriterier.

Utveckling av dekomensation förutsätter *kliniskt signifikant portal hypertension*. Strukturerat bruk av elastografi möjliggör tidig diagnos av *kliniskt signifikant portal hypertension* och relevant riskbedömning när cirrosen fortfarande är under utveckling eller kompenserad.

Varixdiagnostik med gastroskopi rekommenderas när en patient med kronisk leversjukdom har utvecklat ett elastografivärde > 20 kPa och/eller TPK < 150 enligt konsensumötet Baveno VII [147]. Dessutom rekommenderas varixdiagnostik med gastroskopi inför behandlingsstart med systemisk onkologisk behandling och för patienter med avancerad HCC och benign eller malign portatrombos. För behandling se kapitel [13 Understödjande vård](#).



8.4.2.1 Child-Pugh

För att klassificera leverfunktion vid underliggande levercirros, används ofta Child-Pugh-skalan. Child-Pugh delar in leverfunktionsnedsättningen i tre svårighetsgrader: A, B och C (se [Tabell 2 Child-Pugh-skalan](#)).

Child-Pugh är ett trubbigt instrument vid tidiga stadier av leverfunktionsnedsättning, och inför resektionskirurgi kan kompletterande information behövas. Tyvärr saknas enkla valida metoder, även om portatrycksmätning och indocyaningrön-tester (Limone) används. Dessutom subgrupperas ofta Child-Pugh A i Child-Pugh A5 och A6 (jämför B7) eller med Albi-grade, som baseras på enbart albumin och bilirubin och ofta används för riskstratifiering i studiekohorter avseende leverresektion [203].

Tabell 2. Child-Pugh-skalan

Parameter	Poäng		
	1	2	3
Bilirubin $\mu\text{mol/l}$	< 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

8.4.2.1.1 Poängbedömning av ascites enligt Child-Turcotte-Pugh-skalan (CTP)

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

8.4.2.1.2 Gradering av encefalopati enligt Child-Turcotte-Pugh-skalan (CTP)

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

8.4.2.2 Preoperativ bedömning av leverfunktion

Resektionskirurgi har blivit allt säkrare till följd av olika pre- och intraoperativa strategier. Leversvikt efter hepatektomi (Posthepatectomy liver failure, PHLF) är dock fortfarande en av de vanligaste dödsorsakerna relaterad till leverkirurgi med rapporterad frekvens upp till 9–30 % vid utvidgad resektion. Den definition av PHLF som använts mest de senaste 10 åren kommer från International Study Group of Liver Surgery (ISGLS) och baseras på bilirubin och INR-värden postoperativ dag 5 eller senare, inklusive avsteg från vanlig postoperativ rutin.

Risken att utveckla PHLF beror på faktorer relaterade till patienten, levern och den kirurgiska tekniken. Vid leverkirurgi generellt är volymen av kvarvarande lever efter operation (future liver remnant, FLR) av stor vikt, men vid HCC och underliggande cirros är leverns parenkymfunktion ofta avgörande för om man ska våga göra ens ett mindre ingrepp. De metoder som finns för att bedöma leverfunktion t.e.x. Child-Pugh skala, MELD etc., är inte utvecklade (eller kalibrerade) för att prediktera risken för PHLF. Volymetriska metoder mäter FLR, relaterad till total levervolym (minus tumörens volym) eller kroppsvikt och är baserade på att leverparenkymet är friskt, det vill säga inte cirrotiskt, svårt fibrotiskt/steatotiskt eller med pågående signifikant inflammation eller läkemedelskada.

Det finns inga entydiga evidensbaserade riktlinjer för riskbedömning inför resektionskirurgi. Det aktuella kunskapsläget sammanfattas i en nyligen publicerad artikel [204]. Rekommendationerna i detta avsnitt är en förenkling av dessa riktlinjer.

Preoperativ beräkning av FLR med hjälp av DT eller MRT ger vid normal leverfunktion en uppfattning om risken för PHLF. Enligt det europeiska konsensusdokumentet beskrivs FLR på 20 % tillräckligt vid normal leverfunktion, medan svenska levercentrum i regel använder standardiserad FLR på minst 30 % av levervolymen för säker resektion, vilket motsvarar låg risk (< 3–5 %) för PHLF [204]. Denna bedömning gäller inte vid cirros eller annan leverfunktionspåverkan som fibros, steatos eller läkemedelsinducerad leverskada (drug induced liver injury, DILI). Exempelvis är risken för PHLF nästan trefaldig vid steatos. Även vid kolestas brukar leverfunktionen och regenerationsförmågan vara nedsatt.

Bedömning av leverfunktion bör alltid göras vid planering av stor eller komplex leverresektion eller vid misstanke om nedsatt leverfunktion, som avancerad kronisk leversjukdom eller läkemedelsorsakad leverskada, se



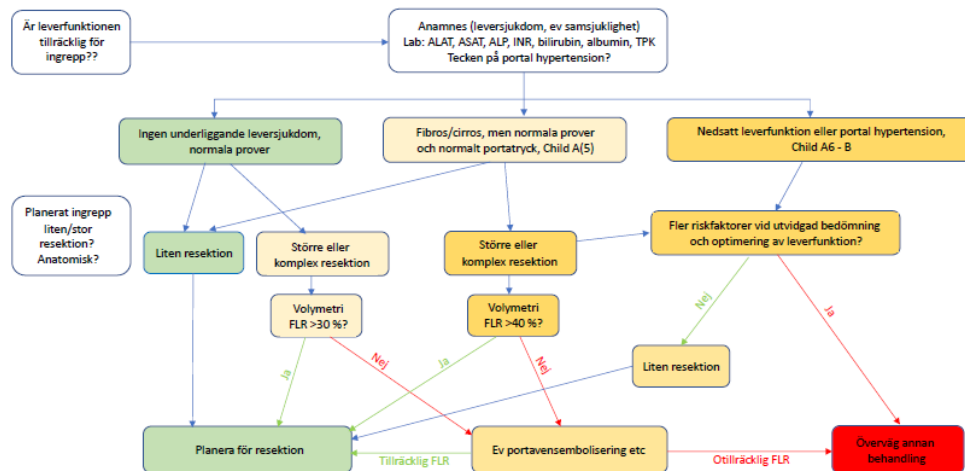
Figur 3 Preoperativ bedömning med hänsyn till planerad resektion och leverfunktion.

Det finns flera metoder att bedöma leverfunktion, men ingen evidens för att rekommendera en specifik metod inför kirurgi, utan lokala traditioner och expertis styr ofta. Även om Child-Pugh och MELD inte är konstruerade för att bedöma leverfunktion vid resektionskirurgi kan de bidra till en sammansatt bild av patientens leverhälsa. Viktiga faktorer vid bedömningen är risken för progressiv leversjukdom och cirros. Dessa tillstånd omfattar kroniska virussjukdomar (hepatit B och C), autoimmuna leversjukdomar (AIH, PBC och PSC) samt vissa metabola sjukdomar (Wilsons sjukdom, hemokromatos, alfa-1-antitrypsinbrist etc.) och givetvis alkoholrelaterad leversjukdom. Prevalensen av levercirros relaterad till metabola riskfaktorer som hypertoni, dyslipidemi, diabetes mellitus typ 2 och obesitas tilltar kraftigt i samhället och bör beaktas vid preoperativ riskbedömning. Behandling med vissa cytostatika under månaderna inför planerad leverresektion kan också öka risken för PHLF. Portal hypertension är uttryck för avancerad cirros och medför ökad risk vid leverkirurgi. Trombocytopeni (TPK <150) är ett klart indicium för portal hypertension. Fynd av oregelbunden leveryta eller -parenkym vid bilddiagnostik är tecken på kronisk leversjukdom eller cirros medan hepatofugalt portaflöde, förekomst av venösa kollateraler, splenomegali och ascites talar för portal hypertension.

Elastografi ger en bra estimering av graden av fibros (och steatos) och har i praktiken ersatt behovet av preoperativ leverbiopsi, förutom i speciella fall. Olika studier visar varierande gränsvärden för ökad risk för PHLF (4.3-14 kPa) vilket försvårar den praktiska tillämpningen. ICG-clearance är en allmänt använd metod för att mäta leverfunktion och höga värden är associerade till ökad risk för PHLF. Det finns flera nya lovande metoder under utveckling, till exempel LIMAX, leverskintigrafi och funktionell MRT, men inte tillräcklig evidens för att rekommendera dem generellt.

Sammanfattningsvis bör volymetri alltid utföras inför stor (tre eller flera segment) eller komplex (icke-anatomisk) leverresektion. Vid misstanke om kronisk leversjukdom bör utredningen kompletteras med utvidgad leverfunktionsbedömning, även om ingen specifik metod för detta kan rekommenderas. Det är viktigt att notera att risken för kronisk leversjukdom/cirros är stor även om patienten ännu inte fått denna diagnos. Cirka 80 % av HCC i Sverige uppstår i en cirrotisk lever, och HCC är ofta den första komplikationen till cirros som således inte sällan är odiagnostiserad vid upptäckt av HCC [205].

Figur 3. Preoperativ bedömning med hänsyn till planerad resektion och leverfunktion.



Risken för leversvikt är framför allt kopplad till hur mycket lever som kan lämnas kvar samt dess funktion och regenerationsförmåga. FLR (future liver remnant) är viktig vid stor kirurgi, men då nedsatt leverfunktion är så vanligt vid HCC är frågan ofta huruvida patienten alls tål kirurgi.

- Låg risk: liten resektion och normal eller lätt påverkad leverfunktion.
- Intermediär risk: Större eller komplex resektion med normal leverfunktion eller mindre resektion vid påverkad leverfunktion.
- Hög risk vid större eller komplex resektion vid påverkad leverfunktion eller mindre resektion vid tydlig leverdysfunktion.

8.4.2.3 ECOG

Allmäntillstånd definierat enligt ECOG/WHO (se [tabell 3, Gradering av allmäntillstånd enligt ECOG/WHO.](#)) stratifierar prognosen vid HCC. BCLC-klassifikationen kräver ECOG 0 för alla stadier där kurativt syftande eller lokal behandling rekommenderas, men syftar då enbart på tumörrelaterade symtom. Eftersom det ofta är mycket svårt att avgöra exakt vad som påverkar allmäntillståndet är den svenska behandlingsalgoritmen mer liberal när det gäller ECOG och bedöms utifrån patientens totala sjuklighet.

Tabell 3. Gradering av 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

8.4.2.4 Samsjuklighet och ASA

Förutom underliggande leversjukdom, som beskrivs separat (se avsnitt [8.3 Indikation för leverbiopsi vid HCC](#)) hjärt-kärlsjukdom, annan cancer, lung- eller njursjukdom, demens och missbruk, exempel på samsjuklighet som kan påverka behandlingsval. För en standardiserad värdering av samsjukligheten hos patienter som ska genomgå kirurgi, rekommenderas ASA-systemet (American Society of Anesthesiologists klassifikationssystem) Se [tabell 4, Gradering av samsjuklighet enligt ASA](#).

Tabell 4. Gradering av samsjuklighet enligt ASA

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

8.4.3 Stadieindelning

8.4.3.1 TNM

För många cancertyper är TNM-systemet den mest använda och validerade stadieindelningen [\[14\]](#). Vid HCC används UICC version 8 (2018) vid histopatologisk klassificering och i Cancerregistret. Vid HCC är nackdelen med TNM att ingen hänsyn tas till leverfunktionen, trots dess stora betydelse för prognos och behandlingsval.

8.4.3.2 BCLC

BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer), klassificerar HCC baserat på tumörutbredning, leverfunktion och allmäntillstånd och kopplar samtidigt varje stadium till ett behandlingsförslag [77]. BCLC innefattar 5 stadier, varav stadiet 0 och A är potentiellt botbara, stadiet B och C lämpar sig för aktiv palliativ behandling, medan stadiet D endast kan behandlas med symtomlindring. BCLC har blivit det mest refererade stagersystemet vid HCC, åtminstone i västvärlden, men har också kritiserats, bland annat för dess strikta behandlingskriterier. BCLC-klassifikationen har uppdaterats ett flertal gånger och bland annat har BCLC stadium B (intermediär HCC), som är en väldigt heterogen grupp, delats upp i tre undergrupper med olika behandlingsrekommendationer [16].

8.4.3.3 Svensk behandlingsalgoritm

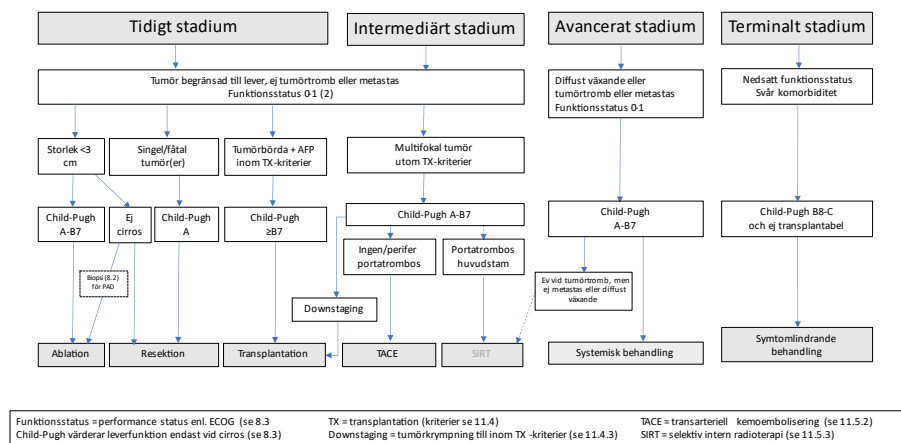
I Sverige har professionerna inom ramen för vårdprogramarbetet kommit överens om en egen behandlingsalgoritm (se [figur 4, Översikt över behandlingsprinciper i Sverige](#)) som bygger på BCLC-principen men modifierad enligt följande:

- Högre ECOG accepteras för behandling, då ECOG i svenska modellen inte begränsas till symtom/funktionspåverkan relaterat till själva HCC-sjukdomen, utan bedöms utifrån patientens totala sjuklighet.
- Mer liberala kriterier för ablation och resektion, till exempel vid multipla tumörer, se avsnitt [11.2 Ablation](#) och [11.3 Leverresektion](#).
- För selektion till levertransplantation används Metroticket 2.0-kriterierna se avsnitt [11.4 Levertransplantation \(LTx\) vid HCC](#).

Stadieindelning enligt BCLC- kan vara användbart för att jämföra svenska resultat med internationella, men den svenska algoritmen ger mer korrekta riktlinjer för de behandlingsprinciper som råder i Sverige. En behandlingsalgoritm kan dock bara ta upp ett fåtal av de faktorer som behöver värderas, och därför behöver de individuella förutsättningarna alltid bedömas vid en multidisciplinär konferens.

Figur 4. Översikt över behandlingsprinciper i Sverige**Schematisk HCC behandlingsalgoritm**

Individuell bedömning är komplex och görs alltid vid hepatobiliär MDK, med hänsyn till ännu fler faktorer, ex porthypertension, tumörlokalisering, specifik komorbiditet mm



8.5 Diagnosbesked

Hållpunkter för diagnosbeskedet och uppföljande samtal:

- Uppmana patienten att ha en närstående med sig.
- Upprätta en skriftlig vårdplan i samband med diagnosbeskedet.
- Ge information om sjukdomen och behandlingen: förväntat sjukdomsförlopp, behandlingsmöjligheter, komplikationer och tidsperspektiv.
- Ge praktisk information om undersökningar och behandling.
- Ta upp påverkan på arbetsförmågan.
- Identifiera patientens sociala nätverk och sociala stöd.
- Erbjud kontakt med kurator vid behov.
- Erbjud uppföljande samtal för att komplettera informationen från diagnosbeskedet.
- Se till att det finns tillgänglig information om rätten till ny medicinsk bedömning, närståendepenning och om patientföreningar

8.6 Omvårdnad och rehabilitering

Se kapitel [14 Omvårdnad och rehabilitering](#).

KAPITEL 9

Kategorisering av tumören

Rekommendationer

- Hepatocellulära tumörer bör klassificeras enligt den senaste WHO (5:e, 2019) och TNM utgåvan (8:e).
- Vid tumörfrågeställning bör minst två mellannålsbiopsier tas, dels från den tumörmisstänkta fokaliteten dels från tumörfri del av lever.
- Om färsk vävnad tillvaratas för biobank bör detta göras enligt överenskommelse med patologen för att inte äventyra fortsatt utskärning och diagnostik.
- Resektionsytor bör definieras med tusch enligt KVAST-gruppens anvisningar för lever och gallvägar.
- Immunhistokemisk analys är ofta en förutsättning för att fastställa diagnos, karaktärisera och utesluta differentialdiagnostiska alternativ.

9.1 Patologins roll i den diagnostiska processen

Mellannålsbiopsier, finnålsbiopsier (FNB) och operationspreparat granskas histopatologiskt och finnålsaspirat för cytologi (FNAC) granskas cytologiskt.

9.1.1 Diagnostisk biopsi och finnålsaspirat

Ultraljudsledda mellannålsbiopsier ger möjlighet att bedöma vävnadsarkitektur och relation till stroma liksom adekvat material för immunhistokemisk analys [206]. Endoskopiskt ultraljudsledd finnålsbiopsi (EUS-FNB) lämpar sig bäst för spridd sjukdom utanför levern (till exempel lymfkörtelmetastaser).

Ultraljudslett finnålsaspirat (FNAC) eller endoskopiskt ultraljudslett finnålsaspirat (EUS-FNAC) för cytologi ger för hepatocellulära lesioner begränsad diagnostisk information, varför dess största nytta är vid utredning av icke hepatocellulära lesioner, i synnerhet levermetastaser eller spridd sjukdom utanför levern (till exempel lymfkörtelmetastaser). Bedömning av finnålsaspirat i



samband med provtagning (så kallad ”rapid on site-examination”/ROSE) är ett framgångsrikt arbetssätt för att öka precisionen.

9.1.2 Kvalitetsuppföljning

En viktig del av patologens roll i det multidisciplinära teamet är att validera diagnos. Kvaliteten bör följas med regelbundna revisioner av nyckelfaktorer som samstämmighet mellan radiologisk och histopatologisk diagnos, såväl som samstämmighet mellan primär histopatologisk diagnos och eventuell eftergranskning av preparat.

Svarstid är ett viktigt processmått, som också har klinisk betydelse för att ge patienten rätt behandling och information efter ingrepp. Utlåtande på histopatologisk bedömning av resektat bör ges inom fyra veckor från ingrepp.

9.2 Anvisningar för provtagarens hantering av provet

9.2.1 Diagnostisk biopsi och finnålsaspirat för cytologi (FNAC)

Biopsering för histologi bör ske med en teknik som minimerar fragmentering av vävnaden och dissociering av tumören från medföljande stroma. Vid tumörfrågeställning bör minst två mellannålsbiopsier tas, dels från den tumörmisstänkta fokaliteten dels från tumörfri del av levern för jämförelse [207]. Diagnostik försvåras avsevärt om sammanlagd längd av tumörbiopsi understiger 2 cm. Biopsier från fokaltitet och tumörfri del av lever skickas i separata och särmärkta rör som innehåller formalin. Histologilaboratoriet bör först göra två kompletta konsekutiva snitt från fokaltitetens kloss. Om ingen tumör påvisas bör djupare snittnivåer beställas innan biopsin rapporteras som negativ för tumör. Biopsin från tumörfri del av lever bör hanteras som en medicinsk leverbiopsi, vilken snittas i tre nivåer plus speciella leverfärger enligt lokal rutin (till exempel sirius för bedömning av fibros).

Oavsett biopsi eller finnålsaspirat bör vävnadsprov från olika lokaler alltid läggas och skickas i separata och särmärkta rör.

Vid FNB är utbytet oftast sparsamt, varför man rekommenderar att från början seriesnitta materialet i 5–15 nivåer, där det första och sista glaset rutinfärgas med hematoxylin och eosin, medan de mellanliggande ofärgade snitten sparas för immunhistokemi.

Provtagningen vid FNAC eller EUS-FNAC bör medge att vävnad för vätskebaserad preparation, utstryk och framställning av cellblock tillvaratas och att möjligheter till relevanta immuncytokemiska undersökningar och molekylärpatologiska analyser finns.

9.2.2 Operationspreparat

Definition och identifiering av resektionsytor är lättast i färskt tillstånd [208]. Makrofotografering före och efter tuschmarkering kan vara värdefullt (inför efterföljande utskärning och mikroskopisk diagnostik). Förekommande preparatytor bör markeras/tuschas enligt KVAŠT-gruppens rekommendationer (Se figur 5 [Makroskopisk orientering och tuschmarkering av preparat från leverresektion](#)) [209].

Därefter görs parallella snitt (axiella på större, orienterbara preparat) var 1–1,5 cm längs leverns anteriora yta (på större preparat) utan att den skärs helt. Absorberande material placeras i varje snitt för att förbättra penetrationen och fixeringen av formalin i vävnaden. Om gallblåsan finns med i preparatet, öppnas den. Provet kan sedan buntas i gasväv för att minimera deformeringsartefakter vid formalinfixering. Därefter läggs preparatet i 10 % neutral buffrad formalin (4 % formaldehyd) i 24–72 timmar, beroende på preparatets storlek, före utskärning.

9.2.2.1 Radiala resektionsytor på operationspreparat

Större delen av den anteriora ytan är inte en resektionsyta då den är peritonealiserad. Däremot är det viktigt att urskilja icke peritonealiserade ytor på levern som vid koronara och triangulära ligamenten och resektionsytor vid sammanhängande strukturer (till exempel diafragmaresektat eller omentadherenser) [209]. Resektionsyta vid hilus eller större pedikel bör också skiljas från hepatisk transektionsyta.

Figur 5. Makroskopisk orientering och tuschmarkering av preparat från leverresektion.



Formalinfixerat preparat efter tuschmarkering av olika resektionsytor. Vid HCC-resektat förekommer oftast bara resektionsyta mot leverparenkym (svart). Övriga färgade resektionsytor på bilden motsvarar rekommendationer från KVASt-gruppen: hilus (grönt), hepatoduodenalt ligament (gult), koronalt ligament (orange). Grön pil indikerar portavenstump och blå pil proximal gallgångsstump (resektionsränder). Den peritoneala ytan (ej resektionsyta) är blåtus Chad [209].

9.3 Anamnestisk remissinformation

I remissinformation bör anges följande:

- Klinisk bakgrund, eventuell riskgrupp (till exempel HCV, PSC) och eventuell cirros.
- Klinisk-radiologisk diagnos (till exempel HCC, hepatocellulärt adenom, FNH) eller indikation för provtagning eller kirurgi.
- Radiologiska fynd (antal lesioner, storlek, utbredning i anatomiska strukturer; solid, cystisk och/eller intraduktal samt utseende till exempel med wash-out, nekrotisk, heterogen, hypoeogen).
- Tumörmarkörer.
- Tidigare behandlingar (till exempel kemoembolisering (TACE), ablation (RFA)).

9.3.1 Biopsier och cytologi

- Provtyp (mellannålsbiopsi, FNB eller FNAC).
- Hur provet tagits (perkutant, med EUS via ventrikel eller duodenum).
- Provtagningslokal, eventuellt flera.

9.3.2 Operationspreparat

- Typ av ingrepp (atypisk leverresektion, segmentektomi, hemihepatektomi, om utvidgad, explantat och om med extrahepatiska gallvägar en-block) inklusive vilket/vilka segment preparatet utgöra av.
- Andra medföljande strukturer eller organ (till exempel diafragma, bukvägg, oment).
- Förklaring till eventuella suturmarkeringar.
- Preoperativa procedurer (till exempel portaven embolisering (PVE), ALPPS).
- Intraoperativa observationer (till exempel artefakt på leverkapsel).
- Om tidigare ingrepp (till exempel kompletterande kirurgi).
- Om tumören är borttagen makroskopiskt radikalt eller ej.

9.4 Klassificering av tumören

9.4.1 Diagnostik av biopsier

Tillgång till mellannålsbiopsier från både tumör och tumörfri vävnad är av stort värde för att kunna jämföra de cytoarkitekturella rubbningarna i fokaliteten med leverns histomorfologiska baseline [207]. Detta är av speciell vikt vid diagnostik av lesioner med atypiska drag på röntgenbild som differentiering mellan HCA eller liten/tidig och högdifferentierad HCC, vilket ofta är en diagnostisk utmaning även histopatologiskt [210, 211]. Vid bedömning av hepatocellulära lesioner är det viktigt att beakta de differentialdiagnoser som är de vanligaste fallgroparna som regenerativ och dysplastisk nodulus, hepatocellulärt adenom (HCA) och dess subtyper (se avsnitt [9.4.2.2 Blandat hepatocellulärt-kolangiocarcinom](#)) och fokal nodulär hyperplasi (FNH). Undersökningen bör därför kompletteras med immunhistokemiska (till exempel glypican3, GS, HSP70, AFP, rubbning i kanalikulärt mönster i polyklonal CEA eller CD10) och histokemiska (retikulin) markörer som stödjer malignitet och som verifierar tumörens hepatocellulära fenotyp (hepatocytantigen, ARG1) [206, 212]. Vid misstanke om annan tumörtyp än HCC som kolangiocarcinom, blandat hepatocellulärt-kolangiocellulärt carcinom, NET eller metastas, bör den immunhistokemiska utredningen riktas därefter (till exempel CK7, CK19, CA19-9, EMA, BerEP4; synaptofysin, kromogranin A; SATB2, TTF1, PAX8 med flera) [213].

Biopsin från den tumörfria delen av levern bör rapporteras som en medicinsk leverbiopsi med fibrosstadielinndelning, aktivitetsgradering (enligt Batts och



Ludwig för kronisk hepatit eller scoringsystem för steatohepatit) och steatos enligt Svensk Förening för Patologis KVASt-dokument ”Omhändertagande och diagnostik av medicinska leverbiopsier” [\[214\]](#).

9.4.2 Diagnostik av operationspreparat

Levern kan vara utgångspunkt för ett flertal hepatocellulära tumörer som måste särskiljas eftersom de innebär olika handläggning och prognos. Hepatocellulära tumörer är specifika för organet, varför det är viktigt att patologen har ett specialintresse för hepatobiliära sjukdomar. Vid behov bör fallet skickas för externkonsultation till en patolog med expertkompetens på området.

För hepatocellulära tumörer används WHO:s klassificering, varav den femte, senaste uppdateringen är från 2019 [\[215\]](#). Det är viktigt att skilja mellan följande tumörentiteter: hepatocellulärt carcinom (HCC), blandat hepatocellulärt-kolangiocellulärt carcinom, hepatoblastom (mestadels en barntumör), dysplastiskt nodulus, hepatocellulärt adenom (HCA), fokal nodulär hyperplasi (FNH) och regenerativ nodulus eftersom de innebär olika prognos och handläggning.

Nationella riktlinjer för den histopatologiska diagnostiken anges i Svensk Förening för Patologis KVASt-dokument för levertumörer [\[207\]](#).

9.4.2.1 Hepatocellulärt carcinom

Histologiska subtyper av HCC enligt den senaste WHO-klassifikationen innefattar: steatohepatitisk, klarcellig, makrotrabekulär massiv, skirrös, kromofob, fibrollamellär, neutrofil-rik och lymfocyt-rik [\[215\]](#). Vissa av dessa subtyper (klarcellig, lymfocyt-rik) anses ha en bättre prognos, medan andra (makrotrabekulär massiv, neutrofil-rik) anses ha en sämre prognos än konventionellt HCC, varför rapportering av subtyp är önskvärt om möjligt. Mindre än 40 % av HCC kan dock subklassificeras i dessa subtyper.

Differentieringsgrad av HCC bör rapporteras enligt den tregradiga skalan i senaste WHO-klassifikationen som hög (tumörceller liknar mogna hepatocyter med minimal till lätt atypi), medelhög (tydligt atypiska hepatocytlika celler) och låg (tydligt maligna celler utan uppenbar hepatocellulär differentiering i hematoxylin-eosinfärgning) [\[215\]](#). Om mer än en grad förekommer bör både den värsta (som anses driva prognosen) och den dominerande anges.

Tumörstadium, inklusive samtliga prognostiska deskriptorer (T, N, M, L, V, Pn och R), bör anges enligt senaste UICC TNM-8 utgåvan [\[216\]](#).

R-status definieras som R0 – ingen resttumör; R1 – mikroskopisk resttumör; och R2 – makroskopisk resttumör. Historiskt har cancer i mag-tarmkanalen < 1 mm från resektionsytan betraktats som R1 [217-219]. Detta rekommenderas fortfarande för invasiva cancrar, och R-klassificering efterfrågas av kliniker. Internationell konsensus angående definition av R1 för HCC-resektioner saknas dock [220], varför det minsta avståndet från tumörceller till hepatisk transektionsyta och eventuellt andra resektionsränder med < 1 mm marginal bör anges [221-223]. Förekomst av tumörceller innebär inte alltid kontinuerlig växt av primärtumören, utan ibland diskontinuerlig tumörväxt och spridning som kärlinväxt (venös, lymfatisk), perineural växt och skurna lymfkörtelmetastaser [219]. Förekomst av peritonealt tumörigenombrott bör alltid rapporteras och påverkar HCC:s T-stadium, men beaktas inte för kategorisering av R-status, eftersom den peritoneala ytan inte är en kirurgisk resektionsyta [224].

Preoperativ behandling (till exempel TACE, RFA) görs ofta inför levertransplantation. Även om etablerade internationella riktlinjer för hur man bedömer tumörregression vid HCC saknas, rekommenderas rapportering av uppskattad procentandel kvarvarande tumörceller i nuläget.

Prognosen efter resektion av HCC är också beroende av förekomst och svårighetsgrad av underliggande kronisk leversjukdom. Det är viktigt att bedöma denna så långt ifrån tumören som möjligt för att undvika förvirrande peritumorala effekter. Fibrosstadium, aktivitetsgradering (enligt Batts och Ludwig för kronisk hepatit eller scoringsystem för steatohepatit) och steatos bör rapporteras enligt Svensk Förening för Patologi KVAST dokument ”Omhändertagande och diagnostik av medicinska leverbiopsier” [214].

9.4.2.2 Blandat hepatocellulärt-kolangiocarcinom

Blandat hepatocellulärt-kolangiocarcinom (HCC-CCC) definieras som en tumör innehållande otvetydigt, intimt blandade element av både hepatocellulärt karcinom och kolangiocarcinom. Kollisionstumörer anses inte som blandade neoplasier. Ett minimimängd av varje komponent (HCC respektive CCC) har inte fastställts och diagnosen bör ställas även om den ena komponenten dominerar. Proportionen av varje komponent rapporteras.

Vissa primära levercellskarcinom är uppbyggda av celler med histologiska egenskaper som är intermediära mellan hepatocyter och kolangiocyter. Sådana tumörer uppbyggs helt av celler som uttrycker immunhistokemiska markörer för både hepatocellulär och kolangiocellulär differentiering och kallas för närvarande som för intermediärt levercellskarcinom [225].

Notera att HCC-CCC TNM-klassificeras enligt schemat för intrahepatiskt kolangiocarcinom (ICC).

9.4.2.3 Hepatocellulärt adenom

Hepatocellulärt adenom (HCA) är en benign leverneoplasi som består av celler med hepatocellulär differentiering arrangerade i trabekler som är 1–2 celler tjocka med enstaka pseudoglandulära formationer och försörjd av isolerade artärer. HCA kan förekomma som enstaka eller flera lesioner. Vid 10 eller fler benämns tillståndet adenomatos.

Transformation till hepatocellulärt karcinom (HCC) är ovanligt (4–8 %).

Risikfaktorer för malign transformation är manligt kön, androgenassocierad HCA, beta-cateninaktivering (exon 3 muterad) och borderlinedrag för HCC.

Det är av vikt att rapportera de histologiska subtyperna av HCA (se [tabell 5, Subtyper av hepatocellulärt adenom \(HCA\)](#)) eftersom de påverkar handläggningen av patienten.

Tabell 5. Subtyper av hepatocellulärt adenom (HCA)

HCA subtyp	Relativ frekvens	Histologiska drag	Immunhistokemi	Risk för HCC
HNF1A-inaktiverad	~30 %	Lobulerade konturer, steatos; ofta mikroadenom i omgivande levervävnad	Förlust av LFABP	Låg
Inflammatorisk	~ 35 %	Sinusoidal dilatation, kongestion, foci av lymfocytisk inflammation, tjocka artärer, ductulär reaktion, pseudoportatrakter	Positivt för CRP, SAA	Låg
β-catenin-aktiverad och β-catenin-aktiverad inflammatorisk	~ 10 % och ~ 15 %	Exon3 mutation: Ofta cytoarkitekturell atypi, pseudoglandulära formationer	<ul style="list-style-type: none"> •Exon 3 mutation (annat än S45): Diffus, homogen GS. Ofta nukleär β-catenin positivitet. •Exon 3 S45: Diffus, heterogen (starry-sky mönster) GS, ofta med perifer GS+ gräns. Lite eller inget nukleärt β-catenin. •Exon 7/8: Svag GS ofta med perifer GS+ gräns. 	<p>Hög för exon 3 mutation.</p> <p>Låg för exon 3 S45 och exon</p>

			Nukleärt β -catenin negativ.	7/8 mutation.
Sonic hedgehog	~ 5 %		Positiv för PTGDS	
Oklassificerad	~ 5 %		En del med ökad blödningsrisk uttrycker ASS1 (Henriet et al 2017)	

Det kan vara mycket svårt att skilja mellan högt differentierad HCC och hepatocellulära adenom. Följande karaktäristika utmärker HCC: trabekelformationer tjockare än två cellager, frekventa pseudoglandulära formationer, småcellig ändring, mitoser och förlust/fragmentering av retikulinnätverket.

Immunhistokemiskt talar positivt utfall för HSP-70 och glypican-3 för HCC, men negativt utfall utesluter inte HCC, då en betydande andel av högt differentierade HCC kan vara negativa.

9.4.3 Diagnostik av cytologiskt material (FNAC)

Diagnos av primärt hepatocellulärt carcinom på cytologiskt material (FNAC) är svår, men inte omöjlig. De flesta fall av primära levertumörer diagnostiseras på histologiskt material [206]. Andra tumörtyper än HCC som nämnts ovan är fullt möjliga att diagnostisera på cytologiskt utbyte under förutsättning att relevanta immuncytokemiska undersökningar och/eller molekylärpatologiska analyser används.

9.5 Tilläggsanalyser

Trots att det finns indikation för till exempel immunterapi vid HCC, har det varit svårt att påvisa vävnadskorrelat som är prediktiva, till skillnad från andra cancerdiagnoser. En bred genomisk profilering av tumören med NGS kan erbjudas för patienter inom ramen för kliniska studier eller genom implementering av Genomic Medicine Swedens (GMS) genpanel i rutinsjukvården. Förutom att identifiera potentiella terapeutiska mål, är molekylärgenetisk testning avgörande för att i framtiden kunna förstå behandlingssvar på målriktade behandlingar och immunterapi [226]. Vid oklara diagnostiska situationer (CUP och blandtumörer), kan bred sekvensering ha betydelse, ffa i relation till kolangiocarcinom (HER-2, IDH-1, FGFR-fusioner, MSI etc.) [226].



KAPITEL 10

Multidisciplinär konferens

Rekommendationer

- Varje region ansvarar för att genomföra en regional hepatobiliär multidisciplinär konferens (MDK) per vecka med relevanta kompetenser.
- Patienter med misstanke om lever- eller gallvägscancer bör diskuteras på regional hepatobiliär MDK för att fastställa diagnos, tumörstadium och beslut om behandling. Undantag kan vara patienter som är alltför sjuka för att genomgå komplett utredning eller som tackar nej.
- Patienter som bedöms tänkbara för transplantation bör diskuteras på konferens vid nationellt transplantationscentrum.

10.1 Kompetens vid hepatobiliär MDK

En hepatobiliär multidisciplinär konferens (MDK) vid ett levercentrum kan innefatta behov av ett flertal olika specialiteter och innefattar följande:

Alltid:

- övre gastro-radiolog
- leverkirurg
- hepatolog

Oftast:

- specialist med ansvar för medicinsk antitumoral behandling (oftast onkolog)
- kontaktsjuksköterska

Ibland:

- radiologisk interventionist
- patolog
- palliativ medicinare.

10.2 Nivåstrukturering

Fastställande av HCC-diagnos och ställningstagande till behandling är centraliserad till ett centrum per sjukvårdsregion, det vill säga till sex regionala levercentrum, som bedriver verksamhet som innefattar resektion och ablation. Se kapitel [18 Nivåstrukturering](#).

Transplantation omfattas av nationell högspecialiserad vård och utförs endast i Göteborg och Stockholm.

10.3 Vilka patienter ska bedömas vid hepatobiliär MDK?

Grundprincipen är att alla patienter med misstanke om primär levercancer bör diskuteras vid regional hepatobiliär MDK i samband med att tumorsjukdom påvisas. Undantag kan göras för patienter som med säkerhet inte kan behandlas med annat än symtomlindrande behandling (best supportive care), till exempel allmäntillstånd (ECOG 3 eller mer) eller vid dekompenenserad leverfunktion (Child Pugh C) i kombination med metastatisk eller kärlinvasiv tumör. Dessa ställningstaganden bör göras av läkare med stor vana av sådana bedömningar, god kännedom om tillgängliga behandlingsalternativ och enligt regionala överenskommelser. Man måste också alltid säkerställa att anmälan i SweLiv (se avsnitt [19.1 SweLiv](#)) sker, med vilken även canceranmälan (se avsnitt [19.2 Cancerregistret](#)) görs.

Patienter med cirros och leverlesioner där malign diagnos inte säkerställts bör alltid bedömas vid hepatobiliär MDK om lesionerna klassats som LIRADS ≥ 4 (se avsnitt [8.2.2.2 LI-RADS \(Liver Imaging Reporting and Data System\)](#)) men även andra atypiska lesioner bör diskuteras om misstanke om primär levermalignitet finns.

Patienter med misstanke om tumöråterfall efter tidigare genomförd kurativt syftande behandling, ska i regel också ånyo presenteras på hepatobiliär MDK.

10.4 Ny medicinsk bedömning (second opinion)

För att stärka patientens ställning avseende möjlighet till en ny medicinsk bedömning finns bestämmelser i hälso- och sjukvårdslagen. Läs mer i avsnitt [2.5 Lagstöd](#).



KAPITEL 11

Primär behandling inklusive pre- och postoperativ behandling

Rekommendationer 11.1 Ablation, resektion, levertransplantation

- Ablation, resektion och transplantation räknas som potentiellt botande behandlingsformer för HCC, vilka förutsätter att tumörbördan är begränsad till levern.
- Vilken av dessa behandlingsformer som är lämplig styrs av leverfunktion i kombination med tumörutbredning, patientens allmäntillstånd och samsjuklighet. Behandlingsval bör diskuteras vid hepatobiliär MDK vid ett av landets 6 levercenter.
- Vid HCC utan cirros rekommenderas resektion eller ablation (dock med hänsyn till att diagnostik i dessa fall kräver histopatologi).
- Vid leverfunktionsnedsättning motsvarande Child-Pugh > 6–7 p eller vid portahypertension bör möjlighet till transplantation värderas. Resektion är då relativt kontraindicerat, men ablation kan vara möjligt. Malign trombos i porta- eller levervensgren anses vara ett tecken på systemiskt tumörengagemang och utgör en kontraindikation för levertransplantation. Resektion kan göras i utvalda fall, om inte huvudstammen är engagerad.
- Vid tumöråterfall råder liknande behandlingsprinciper som vid förstagångsinsjuknande, men med större fokus på värdering avseende möjlighet till levertransplantation, se kapitel [12 Behandling av återfall](#).

Rekommendationer 11.2 Ablation

- Vid fastställd HCC-diagnos och lesion ≤ 3 cm, bör ablation erbjudas om leverfunktionen är adekvat och tekniska förutsättningar tillåter, då det är förenat med färre komplikationer, kortare vårdtid och lägre kostnad än resektion. Evidensgrad: (+).
- För ökad precision och minskad variabilitet kan stereotaktisk navigation eller fusionstekniker användas vid perkutan ablation. Evidensgrad: (+).

Rekommendationer Resektion 11.3

- Vid HCC eller misstänkt HCC i icke-cirrotisk lever är resektion oftast förstahandsval, dels eftersom dessa tumörer ofta är större, dels är leverfunktionen då inte begränsande. Dessutom krävs histopatologi för diagnostik i dessa fall.
- Vid cirros kan resektion övervägas vid singulär eller fåtal tumörer och välbevarad leverfunktion Child-Pugh A (helst 5 p). Evidensgrad: (++).

Rekommendationer 11.4 Transplantation

- En förutsättning för transplantation är tumörbörda och AFP inom Metroticket 2.0. Evidensgrad: (++).
- Preoperativ behandling inför levertransplantation ges för att minska andelen drop-out från väntelistan (++) och syftar också till att minska risk för tumöråterfall. Evidensgrad: (+).
- Downstaging till tumörbörda inom Metroticket 2.0 kan användas för att ge möjlighet till LTx även hos patient med initial tumörbörda utanför dessa kriterier. Evidensgrad: (++).
- Efter levertx för HCC kan immunsuppression inkluderande mTOR övervägas. Evidensgrad: svag.

Rekommendationer 11.5 Transarteriella behandlingar

- cTACE (doxorubicin i lipiodol följt av embolisering) förlänger överlevnaden jämfört med symtomlindrande behandling för patienter utan extrahepatisk tumörspridning och med gott allmäntillstånd (ECOG 0) och god leverfunktion (Child-Pugh A). Evidensgrad: (+++)
- DEB-TACE ger jämförbar överlevnad som cTACE. Evidensgrad: (+++).
- TAI ger jämförbar överlevnad som cTACE.
- SIRT kan förmodligen användas som alternativ till TACE, men större randomiserade studier mellan SIRT och TACE saknas, varför evidensgraden är låg.
- Perifer portatrombos utgör inte en absolut kontraindikation för TACE. SIRT kan övervägas även vid mer utbredd portatrombos.

Rekommendationer 11.6.1 Neoadjuvant behandling

- Inom ramen för kliniska studier då evidens saknas för neoadjuvant systemisk onkologisk behandling och/eller strålbehandling.

**Rekommendationer 11.6.2 Adjuvant behandling**

- Inom ramen för kliniska studier då evidens saknas för adjuvant systemisk behandling och/eller strålbehandling.

Rekommendationer 11.6.3 Första linjen palliativ systemisk behandling

- Palliativ systemisk behandling vid hepatocellulär cancer bör erbjudas till patienter med gott funktionsstatus (WHO PS 0-1) med god leverfunktion (Child Pugh A).
- Kombinationsbehandling med atezolizumab och bevacizumab rekommenderas som första linjens behandling till patienter utan kontraindikationer för läkemedlen.
- När kombinationsbehandling enligt ovanstående inte är lämpligt rekommenderas första linjens behandling med kombinationsbehandling tremelimumab-durvalumab.
- Singelbehandling med tyrosinkinashämmare lenvatinib eller sorafenib bör erbjudas till patienter i första linjen som ej kan erbjudas atezolizumab och bevacizumab eller tremelimumab-durvalumab.

Rekommendationer 11.6.4 onkologisk behandling efter första linjen

- Tre preparat finns att tillgå efter progress på första linjens behandling med TKI, regorafenib, cabozantinib och ramucirumab, samtliga studerade efter progress på sorafenib.
- Evidens för andra linjens behandling efter atezolizumab-bevacizumab saknas, men utifrån studier i första linjen och ovanstående andralinjens studier kan singelbehandling med antingen lenvatinib, sorafenib, regorafenib, cabozantinib eller ramucirumab övervägas i andra linjen.
- Evidens för tredje linjens behandling saknas. Vid gott allmäntillstånd och fortsatt god leverfunktion kan man överväga behandling med något av de preparat patienten ej tidigare behandlats med.

11.1 Primär behandlingsöversikt

11.1.1 Förutsättningar för kurativt syftande behandlingar – ablation, resektion och levertransplantation

Förutsättningen för att kunna erbjuda potentiellt botande behandling i form av ablation, resektion eller transplantation vid HCC är att tumörbördan är begränsad till levern. Vilken av dessa behandlingar som är lämplig styrs av

leverfunktion i kombination med tumörutbredning och patientens allmäntillstånd och samsjuklighet, se behandlingsalgoritm [figur 4 Översikt över behandlingsprinciper i Sverige](#). Vid nedsatt leverfunktion eller vid begränsad multifokalitet är levertransplantation att föredra, men förutsätter i sin tur begränsad samsjuklighet. Vid stor singulär tumör är leverresektion ofta möjlig, men förutsätter god leverfunktion. Vid fastställd HCC mindre än 3 cm är ablation förstahandsval, tack vare god tolerabilitet och låg komplikationsfrekvens, vilket kan medge behandling även för sköra patienter. I valet mellan resektion eller ablation måste flera faktorer vägas in förutom storlek, som lokalisation, samsjuklighet och leverfunktion. Ablation medför ökad risk för lokalrecidiv, men det ska vägas mot möjlighet till reintervention, lägre sjuklighet och kostnad [[227-229](#)].

11.1.1.1 Icke-cirrotisk lever

Vid HCC i en icke-cirrotisk lever är resektion/ablation förstahandsalternativ. Förutsättningen för resektion är att den kan genomföras radikalt (R0) utan att orsaka leversvikt. Laparoskopisk kirurgi har visats ge kortare vårdtid med samma onkologiska resultat jämfört med öppen kirurgi i randomiserad studie på HCC < 5 cm. Vid små tumörer, < 3 cm, kan ablation vara ett lämpligt alternativ även vid icke-cirrotisk lever, men det förutsätter att diagnosen fastställts tidigare eller kan bekräftas med biopsi i samband med ingrepp (se avsnitt [8.2 Radiologisk diagnostik av HCC](#)).

11.1.1.2 Cirrotisk lever

För patienter med HCC och cirros ger levertransplantation (LTx) störst förutsättningar för tumörfri överlevnad mer än 5 år [[230](#), [231](#)] då transplantation skapar maximala förutsättningar för radikalitet och samtidigt behandlar patientens underliggande leversjukdom, men nackdelen är behov av livslång immunsuppression. Ju sämre leverfunktion, desto starkare indikation för transplantation [[230](#), [232](#)]. Dock kan transplantation enbart erbjudas till patienter med tumörbörda inom selektionskriterier (se avsnitt [11.4 Levertransplantation \(LTx\) vid HCC](#)).

Resektion/ablation är i regel förstahandsval hos patienter med cirros och bevarad leverfunktion, Child-Pugh A, framför allt vid Child-Pugh 5 poäng och mindre tumörbörda, då skillnaderna i 5-årsöverlevnaden jämfört med transplantation är begränsade [[232-234](#)]. Leverresektion ger lägre tumörfri 5-årsöverlevnad än transplantation, men eventuellt med möjlighet till salvage transplantation [[230](#), [235](#)]. Vid små tumörer, < 3 cm, är ablation ofta ett lämpligt alternativ då det kan utföras med färre komplikationer, kortare vårdtid



och lägre kostnad än resektion [77]. Vårdprogrammet förordar individuella bedömningar vid en multidisciplinär konferens.

11.1.1.3 Betydelsen av tumörstorlek och antal

Indikationer har sammanfattats i en behandlingsöversikt, se [figur 4 Översikt över behandlingsprinciper i Sverige](#). Målsättningen är att kunna erbjuda kurativt syftande behandling när tumör är begränsad till levern, och där inte leverfunktion och samsjuklighet kontraindicerar.

Vid HCC < 3 cm är lokalablation ett bra alternativ som primär behandling, om tekniskt lämpligt och det inte finns behov av histopatologi. Då ablation inte är lämplig p.g.a. lokalisering eller tumörstorlek, men leverfunktionen välbevarad, rekommenderas resektion. Vid multipla tumörer eller återfall av HCC (ej lokalåterfall) efter tidigare resektion eller ablation bör levertransplantation övervägas [230], då återfallsrisken är lägre efter transplantation. Både resektion och ablation är dock vanliga kurativt syftande behandlingsalternativ även vid multipla tumörer och/eller återfall. Exakt antalsgräns för dessa behandlingsalternativ är svår att definiera, men i en stor andel av internationella studier och riktlinjer där värdet av resektion vid multifokal HCC diskuteras dras gränsen vid 2-3 lesioner [16, 77, 236]. Det enskilda fallet bör alltid diskuteras vid MDK, men ju fler tumörer, desto större risk för tumöråterfall.

Vid multifokal tumör med tumörbörda som överstiger Metroticket 2.0 hos patient där transplantation annars är tänkbart bör downstaging-behandling erbjudas [237]. Registerdata, evidens och erfarenheter talar för att kurativ intention kan erbjudas för en utvald grupp, vilket får bedömas i samband med MDK.

11.1.2 Förutsättningar och indikation för transarteriella och systemiska behandlingar vid HCC

Hos patienter med tumörbörda som är alltför avancerad för botande behandling, kan tumörbromsande behandling erbjudas förutsatt att allmäntillståndet och leverfunktionen är acceptabel. Transarteriella behandlingar (se avsnitt [11.5 Transarteriell lokoregional behandling](#)) förutsätter liksom botande behandlingar, att tumörbördan är begränsad till levern, men kan ges vid multifokal tumörsjukdom. Transarteriella behandlingar räknas inte som kurativt syftande behandling ensamt, även om komplett behandlingsrespons kan uppnås. Dock kan transarteriell behandling också användas i tumörbromsade syfte i väntan på levertransplantation eller för downstaging.

Systemisk onkologisk behandling (se avsnitt [11.6 Systemisk behandling](#)) kan ges vid avancerad HCC, som metastasering eller kärlinvasion, med hänsyn till leverfunktion, allmäntillstånd och samsjuklighet. Dessutom råder vissa begränsningar när det gäller malign portatrombos.

11.2 Ablation

11.2.1 Förutsättningar för ablativ behandling

Lokalablativ behandling är ett samlingsbegrepp för behandlingar i levern med syfte att destruera en tumör lokalt. Ablation räknas som en potentiellt botande behandling och förutsätter mindre tumör, begränsad till levern, adekvat leverfunktion samt tekniska förutsättningar att genomföra ablationen utan att skada näraliggande strukturer. Ablation ger en likvärdig överlevnad och är förenat med färre komplikationer, kortare vårdtid och mindre resursåtgång än resektion [[227-229](#)]. Lokalbehandling minimerar volymen frisk lever som tas bort. Nackdelarna är att risken för inkomplett tumördestruktion och lokalåterfall är högre än för resektion. Det finns en begränsning i hur stora tumörer som kan behandlas med adekvat marginal (där 3 cm är en vanlig gräns). Större tumörer kan behandlas men med ökad återfallsrisk. Ytterligare en förutsättning för ablation är att tumörlokaliseringen kan identifieras och nås med ablationsproben med precision, vilket numera kan underlättas med olika tekniska hjälpmedel [[238](#)].

Generella kontraindikationer är i dag svåra att ge då olika tekniker har olika begränsningar och risker. Termisk behandling av tumörer med närhet till leverhilus och centrala gallgångar innebär stor risk för skador på gallgången. Dock kan irreversibel elektroporering vara ett alternativ i dessa fall. Perkutan behandling av ytligt belägna (subkapsulära) tumörer nära andra organ kan utföras laparoskopiskt eller perkutant med hydrodissektion om det är möjligt.

11.2.2 Val av ablationsmetod

11.2.2.1 MWA och RFA

Mikrovågsbehandling (MWA) orsakar termisk skada och destruktion av små HCC-tumörer. Mikrovågstekniken har till stor del ersatt den äldre radiofrekvenstekniken (RFA) då mikrovågsantennerna applicerar högre energi med större hastighet, varvid operationstiden kan förkortas och kyleffekter av närliggande kärl kan minimeras. Man kan dock betrakta teknikerna som



jämbördiga avseende onkologisk effekt, även om allt fler publikationer finner en marginellt bättre effekt av mikrovågsbehandling [239].

11.2.2.2 Lokalablativ metod med lågt eller otillräckligt vetenskapligt stöd

Lokala alkoholinjektationer (PEIT) var den första lokalablative behandlingen för HCC, men jämförande studier har visat att metoden är mindre effektiv än RFA [240, 241]. PEIT kan dock användas som komplement till RFA- eller MWA-behandling. Det finns ytterligare ett antal metoder för lokalablation i levern: kryoablation, irreversibel elektroporisation (IRE), laserablation, högintensivt fokuserat ultraljud (HIFU). Det vetenskapliga stödet för dessa metoder är otillräckligt. Metoderna har bara använts i begränsad omfattning och bör därför användas inom ramen för vetenskapliga studier.

11.2.2.3 Kombination av lokoregionala behandlingar

TACE kan kombineras med andra lokoregionala behandlingar. Mindre studier har visat förbättrad överlevnad vid kombinationsbehandling [242-245]. Det kan därför vara aktuellt att kombinera TACE med ablation, framför allt på tumörer som överstiger vanliga ablations-gränser (> 3 cm) i vissa fall [246, 247]. Dock saknas övertygande evidens [236].

11.2.3 Accessvägar och tekniker för att överbrygga svårigheter

Lokalablativ behandling kan ofta göras perkutant vilket innebär att patienter som inte tål öppen kirurgi kan behandlas (men som regel behövs narkos). Ablation kan genomföras med laparoskopisk teknik, samt vid öppen kirurgi, om åtkomlighet eller läge medför att perkutan behandling inte bedöms lämplig.

Antalet genomförda perkutana ablationer har ökat markant det senaste decenniet, delvis tack vare bättre evidens för ablationseffekten och dess tolerabilitet, men också tack vare teknisk metodutveckling. Tekniken utvecklas fort, och då effekten är beroende av hög precision är det sannolikt att navigationshjälpmedel kommer att användas i allt större utsträckning för att överbrygga svårigheter som att identifiera tumören i samband med ablationen, att hitta optimala stickvägar och att optimera precisionen [238]. Dessutom har tekniker som hydrodissektion utvecklats för att kunna skydda närliggande strukturer med perkutan teknik.

11.2.4 Komplikationer efter ablation

Ablation är mindre komplikationsbehäftat än resektion men kan utlösa leversvikt om patientens leverfunktion är utan marginal. Termisk ablation centralt i levern medför risk för oönskad vävnadsskada på centrala gallvägar med risk för akuta eller sena strikturer och medföljande leveratrofi. Vid termisk ablation nära tarmen finns risk för perforation och abcesser, något som kan uppkomma flera veckor efter behandlingen. Diafragmanära termiska ablationer kan i sällsynta fall ge upphov till diafragmabráck, något som ofta ses flera månader till år efter ablationen och kan behöva kirurgisk korrektion. Vid omfattande multipla ablationer finns risk för större proteinläckage till blodbanan, vilket kan ge njurskador.

11.3 Leverresektion

11.3.1 Förutsättningar för leverresektion

Kirurgisk resektion syftar till att radikalt avlägsna tumören samtidigt som tillräckligt stor del fungerande levervävnad kvarlämnas. För att undvika irreversibel leversvikt är större leverresektion endast möjlig hos patienter med normal eller, vid cirros, lindrigt nedsatt leverfunktion motsvarande Child-Pugh A (5 p). Vid cirros föreligger också en kraftigt ökad risk för ny tumörutveckling i den kvarvarande levern, s.k. de novo-tumör. I praktiken görs leverresektion framför allt hos patienter med singulär HCC (80 % enligt SweLiv 2009-2016) [234] och internationellt råder oenighet kring resektion vid oligonodulär HCC [16, 236, 248], där BCLC är strikt, medan man i andra, särskilt asiatiska, sammanhang ofta har lite mer liberala kriterier. Det finns flera prediktiva verktyg att använda som stöd i sammanvägningen av prognostiska faktorer (se kapitel 8 Diagnostik och staging) även om individuell rekommendation ska utgå från bedömning vid MDK.

5-årsöverlevnaden efter leverkirurgi varierar med prognostiska faktorer som tumörbörda och leverfunktion, men har rapporterats kring 50 % i större serier [147, 211, 217] inklusive i Sverige [234] och utanför BCLC-kriterier [249]. Risken för tumöråterfall efter resektion för HCC är påtaglig, även vid gynnsamma prognostiska förutsättningar [230, 249], varför totalöverlevnad även påverkas av uppföljning efter resektion och behandlingsstrategi vid tumöråterfall.

Resektion för misstänkt HCC i icke-cirrotisk lever följer allmänna kriterier för leverkirurgi, det vill säga adekvat FLR (future liver remnant) och möjlighet till



R0-resektion samt beaktande av leverfunktion och tumörprognostiska faktorer och prognosen liknar den vid cirros [250].

Malign portainvasion är relativt vanligt vid HCC och en mycket negativ prognostisk faktor, som i regel indicerar systemisk behandling [16]. Ändå görs en del kirurgi i dessa fall, och retrospektiva studier har då visat bättre resultat ju mer perifer gren av porta som är engagerad [251, 252]. Randomiserade studier avseende resektion vid malign makroskopisk kärlinvasion saknas, och av de retrospektiva studier som beskrivit fördelen med resektion jämfört med andra behandlingar är vissa gjorda innan sorafenib introducerades, ofta är kontrollgruppen en blandning av TACE och systemisk behandling, och ingen jämför med modern systemisk [251, 252].

11.3.2 Anatomisk resektion eller kilresektion

Mikrometastaser uppstår oftast inom 2 cm från huvudtumören och är vanligare vid större tumörstorlek, varför god marginal bör eftersträvas i dessa fall. Anatomisk resektion är en teknik där man tar med hela portagrenen och motsvarande levervävnad till det tumörbärande segmentet. En formell anatomisk resektion är mer resurskrävande eftersom man behöver definiera segmentets gränser, exempelvis genom att ultraljudslett injicera bläck selektivt i aktuell portagren och fullfölja resektion till de levervenor som avgränsar segmentet respektive glissonska skidan vid portagensavgången. Vid laparoskopi kan ICG användas för att definiera segmentgränser. Huruvida anatomisk segmentell resektion är bättre än atypisk resektion är kontroversiellt. Det finns inga stora eller västerländska randomiserade studier, men några mindre som framför allt rapporterat färre återfall efter anatomisk resektion [253, 254] vilket också beskrivits i meta-analys [255].

I en studie [256] sågs fördelar med anatomisk resektion vid ytliga tumörer (<3 cm från kapseln) med en diameter upp till 5 cm. Vid djupare och större tumörer innebar anatomisk resektion inte någon större skillnad i opererad levervolym, särskilt om 2 cm resektionsmarginal ändå eftersträvas. Således finns viss evidens för bättre resultat vid anatomisk resektion, men detta får vägas mot större förlust av leverparenkym jämfört med icke anatomisk kilresektion.

11.3.3 Öppen eller minimalinvasiv teknik

Laparoskopisk leverresektion rekommenderades initialt endast för mindre (< 5 cm) solitära lesioner, perifert inom segment 2–6 [257]. Med ökad erfarenhet vid expert- och högvolumcenter rapporteras onkologiska resultat, också för de

övre bakre leversegmenten och för hemihepatektomi, som är jämförbara med öppen kirurgi samtidigt som intraoperativ blödning är mindre och vårdtiden är kortare vid laparoskopi [258]. Vid förekomst av cirros och portal hypertension, som hos en stor andel av HCC-patienter, rapporteras motstridiga resultat gällande risken för intraoperativa komplikationer som blödning liksom för postoperativa komplikationer som ascites [257]. Laparoskopisk leverresektion kan kombineras med robotassisterad teknik [259]. Minimalinvasiv teknik rekommenderas när det bedöms säkert utifrån tumörbörda och anatomisk lokalisation.

11.3.4 Metoder för volymtillväxt av FLR

För en liten andel av patienterna med god funktionsnivå (ECOG 0–1), leverfunktion (Child-Pugh 5p) samt lokaliserad tumörbörda kan tillväxtestimulering av FLR (future liver remnant) vara motiverat inför kirurgi, för att minska risken för postoperativ leversvikt. Eftersom underliggande leversjukdom, med och utan cirros, är så vanligt vid HCC är inte bara volymen utan funktionen i FLR central [260]. För leverfriska patienter brukar minst 30 % FLR anses som adekvat, medan större marginal rekommenderas vid underliggande leversjukdom. Den underliggande leversjukdomen kan dessutom ge sämre både tillväxthastighet och total tillväxt [261]. Volymexpansion kan göras med PVE (portavensembolisering), ALPPS (Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy), SIRT samt dubbelvensembolisering (PVE+HVE, hepatic vein embolisation).

En enda RCT finns, som visade att ALPPS jämfört med PVE/TACE gav större tillväxt, högre resektionsfrekvens och därmed bättre överlevnad, men högre komplikationsfrekvens [261]. I en systematisk metaanalys gav ALPPS snabbare tillväxt, högre resektionsfrekvens kortare tid till tumörfrihet men också en markant högre andel komplikationer jämfört med PVE och SIRT [262]. Jämförande data för PVE/HVE mot PVE finns ej ännu, men i retrospektiva data ses snabbare och större levertillväxt vid PVE/HVE än vid enbart PVE.

11.3.5 Komplikationer efter leverresektion

I Sverige rapporteras komplikationer i leverregistret Sweliv [263].

Allvarliga komplikationer (Clavien Dindo \geq 3b) ses hos cirka 10 % efter resektion för primär malignitet. 90-dagars dödligheten är 3 % efter resektion för HCC.



Vanligaste leverspecifika komplikationen är ascites och galläckage (vardera 7 %), som också leder till en ökad risk för infektiösa komplikationer. De flesta galläckage kan hanteras konservativt med drän, men en del behöver endoskopisk stentning och enstaka fall reopereras.

Ascites-behandling innefattar ickeselektiv betablockad och diuretika (se avsnitt [13.1.3 Ascites](#)). Pleuravätska och vätskeansamling i resektionsområdet är vanligt och behöver inte dräneras om patienten är opåverkad.

Efter leveringrepp förekommer också risk för infektioner (21 %), blödningar (ovanligt), njursvikt (3 %) och tromboemboliska händelser (3 %). Akut trombos i leverartär- eller porta är ovanligt men allvarligt, och kan kräva snabb åtgärd.

Postoperativ leversvikt (PHLF) är den mest fruktade komplikationen, som enligt SweLiv ses hos 4 % efter resektion för HCC (se avsnitt [8.4.2.2 Preoperativ bedömning av leverfunktion](#)) [263]

Leversvikt kan både utlösas av och förvärras av infektion, varför frikostig antibiotikabehandling är rimlig.

11.4 Levertransplantation (LTx) vid HCC

11.4.1 Selektionskriterier för LTx vid HCC

Den första studien av Milankriterier (Singulär HCC < 5 cm eller max 3 HCC < 3 cm) visade en 4-årsöverlevnad efter LTx på 75 %, medan 8 % återfallsförekomst rapporterades [81]. Sedan dess har Milankriterierna använts i många transplantationsprogram för selektion av patienter med HCC för LTx. God överlevnad har även kunnat visas med viss utvidgning av selektionskriterier [81, 264]. I Sverige har s.k. UCSF-kriterier (Singulär HCC max 6,5 cm, max 3 HCC ≤ 4,5 cm och totaltumördiameter ≤ 8 cm) [265] använts sedan 2008.

Höga nivåer av alfa fetoprotein (AFP) är förknippade med sämre överlevnad efter LTx [201, 266]. Flera nya kriterier inkluderar AFP som selektionsvariabel för LTx [189, 267, 268] och har redan ersatt konventionella kriterier i många länder [77, 269].

Den s.k. Metroticket 2.0-modellen [189] kombinerar antal och storlek av tumörer med olika AFP cut-offs ([tabell 6 Kriterier för LTx vid HCC enligt Metroticket 2.0](#)). Jämfört med UCSF-kriterier är den något mer liberal för

inklusion av patienter med flera små HCC och lågt AFP samtidigt som den är mer restriktiv för patienter med större tumörer framför allt med hänsyn till AFP-nivå.

Tabell 6. Kriterier för LTx vid HCC enligt Metroticket 2.0

Antal tumörer + största tumörens diameter i cm*	AFP (senaste värdet inom tre månader)
≤ 7	≤ 200
≤ 5	≤ 400
≤ 4	≤ 1000

* Största tumörens diameter avrundas till närmaste heltal.

Med den aktuella revisionen av vårdprogrammet införs Metroticket 2.0 som selektionskriterium för LTx vid HCC i Sverige vilket förväntas resultera i en förbättrad total och återfallsfri överlevnad [270] utan att exkludera ett större antal transplantationskandidater med HCC från LTx. Patienter utanför kriterierna kan genomgå downstaging för att kunna accepteras för LTx.

11.4.2 Bridging i väntan på LTx

Patienter med HCC som står på väntelista har en risk att utveckla tumörprogress utanför transplantationskriterier, vilket medför att de – åtminstone tillfälligt – inte kan transplanteras. Detta bortfall (dropout) påverkas bland annat av väntetiden [271], vilket är svårt att förutse för den enskilde patienten.

Tumörbehandling av patienter på levertransplantationsväntelista som ligger inom transplantationskriterierna kallas bridging. Bridging har associerats med minskad risk för tumörrelaterad dropout [272, 273] och minskad risk för återfall, framför allt vid komplett radiologisk respons och nedgång i AFP [274–277] men i brist på randomiserade studier är evidensen begränsad.

Bridging ges i regel genom lokoregional behandling, där praxis i Sverige är att TACE eller ablation erbjuds inför levertransplantation vid förväntad väntetid på minst 3 månader förutsatt acceptabel leverfunktion (Child-Pugh max 7–8 p).

Progress under loko-regional behandling återspeglar antagligen biologiskt mer aggressiva tumörer och har rapporterats som en riskfaktor för tumöråterfall



och död efter LTx [278, 279]. Patienter bedöms dock som transplantabla ur tumorsituation så länge de befinner sig inom ovan angivna selektionskriterier.

11.4.3 Downstaging för LTx

Vid tumörbörda som överstiger Metroticket 2.0 utan tecken till extrahepatisk spridning bör möjlighet till downstaging evalueras på MDK om inga andra kontraindikationer mot transplantation föreligger. Downstaging innebär att behandling ges i syfte att minska tumörutbredningen och utvärdera tumörbiologin för att selektera patienter med låg risk för tumörrecidiv efter levertransplantation.

Observationsstudier och registerdata visar att långtidsöverlevnad efter framgångsrik downstaging och efterföljande levertransplantation är jämförbar med primär levertransplantation [237, 280, 281]. Behandlingsmodalitet för downstaging individualiseras vid MDK. Downstaging-behandling genomförs i regel med loko-regionala behandlingar i form av ablation eller transarteriella behandlingar (TACE, SIRT), men även fall av downstaging med av leverresektion och systemisk behandling har beskrivits [282, 283]. Framgångsrik downstaging definieras som att tumörbördan inte överstiger Metroticket 2.0-kriterierna 3 månader efter senaste downstaging-behandlingen.

Vårdprogrammet definierar inte någon övre gräns beträffande tumörbörda eller AFP-nivå för att en patient kan ingå i downstaging även om överlevnad för patienter med initial stor tumörbörda kan vara något sämre [284]. Det kan också vara möjligt att en patient med mycket god respons på en behandling i palliativt syfte kan evalueras beträffande eventuell levertransplantation.

11.4.4 Tumörövervakning under väntetiden för LTx

Då en patient accepterats för levertransplantation och sätts upp på väntelistan övervakas tumorsjukdomen regelbundet radiologiskt och med AFP-kontroller. Fyrfas DT lever, alternativt MRT lever, genomförs var 3:e månad tillsammans med kontroll av AFP. DT torax genomförs var 6:e månad. Bedömning om levertransplantationskriterier fortfarande uppfylls görs på MDK på ett transplantationscentrum.

11.4.5 Komplikationer efter LTx

I Sverige rapporteras komplikationer efter levertransplantation i leverregistret, svenskt levertransplantationsregister samt nordiskt levertransplantationsregister. Allvarliga komplikationer (Clavien Dindo \geq 3b)

ses hos cirka 26 % efter levertransplantation för primär malignitet. 90-dagarsmortaliteten är 0–1 % och är därmed lägre än för leverresektion [285].

Primär icke-funktion (”primary non-function”, PNF) av den transplanterade levern är numera ett mycket ovanligt tillstånd (< 1 %) som vanligen kräver akut retransplantation. Försenad funktion (”delayed graft function”, DGF) av transplantatet är vanligare, och då finns ofta goda förutsättningar att levern återhämtar sin funktion. Orsaken till dysfunktionen är multifaktoriell och inte sällan kopplad till ischemi och reperfusionsskada.

Akut rejektion förekommer hos cirka 15 % av patienter efter levertransplantation. Vid tidig diagnos och adekvat behandling påverkar en akut rejektion vanligen inte långtidsöverlevnaden.

Gallgångskomplikationer uppträder hos 5–20 % av patienterna efter levertransplantation. Tidigt postoperativt kan det uppstå läckage som i regel behandlas konservativt eller endoskopiskt. Gallgångsstrikturer delas in i anastomotiska och icke-anastomotiska strikturer. Medan den förra gruppen oftast åtgärdas framgångsrikt endoskopiskt kan avancerade intrahepatiska strikturer leda till behov för retransplantation [286].

Även om överlevnaden efter levertransplantation har förbättrats avsevärt de senaste decennierna är långtidsöverlevnaden efter levertransplantation sämre än för normalbefolkningen p.g.a. ökad dödlighet till följd av kardiovaskulär sjukdom, malignitet och infektion [287].

11.4.6 Immunsuppression efter LTx

Immunsuppression efter LTx påverkar risken för de-novo malignitet [288] men om den immunsuppressiva behandlingen påverkar återfallsrisken efter LTx för HCC är oklart. Observationella studier visar motstridiga resultat beträffande exponering för olika nivåer av calcineurinhämmare och återfallsfrekvens [289, 290]. mTOR-hämmare har en antiproliferativ effekt och är godkända för vissa cancerformer, vilket gör dem intressanta som immunsuppressiva efter LTx för HCC. En meta-analys av studier med låg evidensgrad antyder en minskad risk för återfall och dödlighet vid mTOR-hämmarbaserad immunsuppression [291]. Meta-analysen inkluderade även den enda randomiserade interventionsstudien som jämförde mTOR-hämmarbaserad immunsuppression med calcineurinhämmarbaserad immunsuppression. Denna studie begränsas bland annat av en stor andel av crossover och att mTOR-gruppen också exponerades



för calcineurinhämmare och kunde inte påvisa en skillnad i återfallsfri överlevnad efter 5 år [292].

11.5 Transarteriell lokoregional behandling

11.5.1 Förutsättningar och tillvägagångssätt för transarteriella behandlingar vid HCC

HCC är en hypervaskulär tumör som, till skillnad från omgivande leverparenkym, till stor del försörjs arteriellt, vilket ger goda förutsättningar för transarteriella behandlingar. Dessa genomförs med interventionell radiologisk teknik där man via punktion av arteria femoralis communis för in en kateter i arteria hepatica. Via katetern kan cytostatika (vanligen doxorubicin) eller radioaktiva mikrosfärer (yttrium) deponeras direkt in i tumören. Man kan därmed uppnå högre cytostatikakoncentration eller lokal stråldos i tumören än vad som är möjligt vid systemisk behandling, då de systemiska biverkningarna respektive stråldosen till den tumörfria levern blir mindre.

Behandling av HCC med transarteriell infusion eller embolisering med cytostatika blandat i en emulsion med lipiodol (ett oljebaserat jodkontrastmedel), så kallad transarteriell kemoembolisering (TACE), har använts i flera decennier. Den exakta tekniken som behandlingsfrekvens, cytostatikaval och dos, selektivitet vid cytostatikaadministration, användande av avslutande embolisering och emboliseringsmaterial, skiljer sig från sjukhus till sjukhus, vilket gör det svårt att jämföra behandlingsresultaten. Två retrospektiva studier visar bättre överlevnad [293] respektive högre grad av tumörnekros [294] vid selektiv cytostatikaadministration (det vill säga i segment- eller subsegmentartär) än vid lobär.

Cytostatikainfusionen avslutas ofta med embolisering med spongostan [295] eller nedbrytningsbara [296] eller permanenta [297] partiklar. Intraarteriell cytostatikainfusion utan embolisering kallas oftast transarteriell kemoinfusion (TAI), medan cytostatikainfusion med avslutande embolisering kallas konventionell transarteriell kemoembolisering (cTACE) [295]. Enbart transarteriell embolisering utan injektion av cytostatika benämns transarteriell embolisering (TAE). Det förekommer att begreppet TACE används i litteraturen när TAI avses.

Embolisering med radioaktiva mikrosfärer kallas selective internal radiation therapy (SIRT) eller transarteriell radioembolisering (TARE).

11.5.2 Indikationer och kontraindikationer för transarteriell behandling

Indikation för transarteriell behandling föreligger dels i palliativt syfte vid HCC där leverresektion eller ablation inte är möjlig, men utan extrahepatisk spridning, dels som förbehandling ”bridge to surgery” eller downstaging inför levertransplantation. Större tumör innebär sämre prognos, och sämre förutsättningar för god behandlingseffekt. Likaså spelar tumörantalet roll för behandlingsresultatet och flera scorer för selektion av patienter till TACE har föreslagit [298], men några generella gränsvärden för storlek och antal finns inte. Transarteriella behandlingar förutsätter också välbevarad leverfunktion och funktionsstatus (se [Tabell 7 Översikt behandling med transarteriell kemoembolisering \(cTACE, TAI och DEB-TACE\)](#)).

Tabell 7. Översikt behandling med transarteriell kemoembolisering (cTACE, TAI och DEB-TACE)

Indikationer*		Absoluta kontra-indikationer* (en av nedanstående)	Relativa kontra-indikationer* (en av nedanstående)	Avbryt behandling om	Mål med behandling	Om målen inte uppnås (en av nedanstående)
HCC som inte är lämplig för kirurgi eller ablation	Leverfunktion	Kraftigt nedsatt leverfunktion: Child-Pugh B > 8 bilirubin > 50 mmol/L Encefalopati Refraktär ascites Hepatorenalt syndrom	Samsjuklighet: Annan sjukdom med kort förväntad överlevnad Njursvikt (kreatclearance < 30 ml/min)	Leverfunktionen försämras kraftigt (se absolut kontraindikation)	Alla tumörer bör, om möjligt, behandlas vid första behandlings-tillfället Behandlingen bör upprepas tills total tumörmekros uppnåtts, så länge patienten tolererar och tumörerna svarar på behandlingen	Upprepa behandlingen inom 3–6 veckor Komplettera med annan behandling (ex ablation)
	Allmäntillstånd	Kraftigt nedsatt allmäntillstånd: ECOG > 2	Försämrat allmäntillstånd: ECOG 1-2	Allmäntillståndet försämras ECOG > 2		
	Tumörbörda	Extensiv tumörbörda: Tydlig extrahepatisk tumörspridning	Stor tumörbörda: ≥ 50 % av levervolymen	Tumören har inte svarat efter 2–3 behandlingar Vid uttalad tumörprogress		
	Tekniska aspekter	Tekniska risker: Kraftigt reducerat portabldflöde i huvudstammen (portatrombos eller hepatofugalt flöde) Tekniska kontraindikationer	Mindre tekniska risker: Mindre arterioportala shuntar (som kan stängas med coils)	Behandling är inte längre tekniskt möjlig		



11.5.3 Kemoembolisering (TACE)

11.5.3.1 Konventionell TACE (cTACE)

Två randomiserade studier [295, 299] har visat en överlevnadsvinst med cTACE på patienter med intermediär HCC, leverfunktion motsvarande Child-Pugh A och bra funktionsstatus (ECOG 0) [295, 299-304]. Effekten på överlevnad har ifrågasatts i en Cochrane review av 9 studier (från åren 1990–2008) [305].

11.5.3.2 DEB-TACE

TACE med drug-eluting beads (DEB-TACE) är en administreringsform där cytostatika (vanligen doxorubicin) är bundet till mikrosfärer i stället för att blandas med lipiodol. Två randomiserade studier visar samma överlevnad och antitumoral effekt, men färre biverkningar jämfört med cTACE [306, 307]. En randomiserad studie visar att DEB-TACE ger mindre andel komplett respons, men en lägre frekvens av postemboliseringssyndrom jämfört med cTACE [308], medan en metaanalys visar bättre tumörrespons efter DEB-TACE i 8 av 14 observationsstudier, men samma överlevnad och biverkningsfrekvens jämfört med cTACE [309].

11.5.3.3 Transarteriell kemoinfusion (TAI)

Det finns inga randomiserade studier där TAI jämförts med symptomatisk behandling, varför det vetenskapliga underlaget för TAI är begränsat. Två randomiserade studier visar dock ingen skillnad i tumörrespons [310] eller överlevnad [310, 311] mellan TAI och TACE. Vid TAI ges ofta fler infusioner och med kortare intervall än vid TACE. Indikationer och kontraindikationer är samma som för TACE (Se [tabell 7 Översikt behandling med transarteriell kemoembolisering \(cTACE, TAI och DEB-TACE\)](#)).

11.5.3.4 Transarteriell embolisering (TAE)

TAE används vid en del centrum utomlands men inte som rutin i Sverige. Embolisering sker med spongostan eller mikrosfärer, men utan injektion av cytostatika. I en metaanalys av 5 randomiserade studier (från åren 1992–2016) sågs ingen skillnad i överlevnad mellan TACE och TAE [312].

11.5.3.5 Biverkningar kopplade till TACE

Biverkningar av TACE, särskilt så kallad postemboliseringssyndrom med feber, buksmärta och illamående, är vanliga men övergående och behandlingsbara. Allvarliga biverkningar är vanligare vid mer avancerad

leversjukdom (Child-Pugh B–C), men också beroende på tumörens lokalisation (central tumör med risk för bland annat gallvägskomplikation) eller stor tumörvolym (större risk för nekros med abscedering).

Uppföljning och tydlig information om vart patienten ska vända sig vid tecken på komplikation är viktig, eftersom biverkningarna kan vara livshotande och uppträder först dagar efter behandling.

11.5.4 Selective internal radiation therapy (SIRT)

Transarteriell behandling med radioaktiva mikrosfärer (selective internal radiation therapy; SIRT), även kallad transarteriell radioembolisering (TARE), är mindre vetenskapligt dokumenterad. Två stora randomiserade studier har inte kunnat visa att behandling med SIRT ger bättre överlevnad än sorafenib, om än mindre toxicitet [313, 314]. Retrospektiva studier har dock visat att SIRT kan användas vid Child-Pugh A [315, 316].

Mer individualiserad dosimetri vid SIRT-behandling har enligt två nyare prospektiva studier visat förlängd överlevnad jämfört med standarddosimetri [317, 318].

11.5.4.1 Biverkningar kopplade till SIRT

Risken för den fruktade, men ovanliga, komplikationen REILD (radioembolization induced liver disease), det vill säga levertoxicitet i samband med SIRT, ökar med bilirubinvärdet [319] och vid större stråldos [319, 320].

11.5.5 TACE eller SIRT

SIRT kan erbjudas som ett alternativ till TACE [316, 321–324]. Två små randomiserade och flera retrospektiva studier visar att SIRT och cTACE har likvärdig effekt [325–329] och ger samma överlevnad [328, 330, 331], men SIRT ger mindre uttalat postemboliseringssyndrom [330, 331]. En liten randomiserad studie (n = 24) visar detsamma för DEB-TACE [332] medan en randomiserad studie fick avbrytas (n = 72) när SIRT visade sig ge bättre tumörkontroll och överlevnad än DEB-TACE [333]. En SIRT-behandling är dock dyrare än en TACE-behandling, kräver mer logistik och utförs vanligen i två seanser.

För att uppnå fullgod antitumoral effekt brukar upprepade TACE-behandlingar behövas, medan en SIRT-behandling är tillräcklig (eventuellt två vid bilobär sjukdom).



11.5.6 TACE vid PVT

Trots avsaknad av randomiserade studier används TACE även för behandling av HCC-patienter med portavenstrombos (PVT), och retrospektiva studier har visat att cTACE gett tumörkontroll och en medianöverlevnad på 5–16 mån hos dessa patienter [334-342]. Faktorer associerade med kortare överlevnad är stor tumörbörda [114, 337, 343], och PVT som sträcker sig ner i huvudstammen [311, 314] samt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B) [337]. Det finns inga studier av DEB-TACE vid PVT.

11.5.6.1 SIRT vid PVT

SIRT har i retrospektiva studier beskrivits ge ökad överlevnad jämfört med sorafenib vid HCC med PVT [344, 345]. Vid segmentell PVT har lika lång överlevnad (median 17 mån) som patienter utan PVT beskrivits [346], dock sämre vid PVT i huvudstammen.

En fördel med SIRT framför cTACE och DEB-TACE är att det inte förorsakar ischemi i samma utsträckning, vilket är att föredra vid PVT [347].

11.5.7 Kombination av lokoregionala behandlingar

TACE i kombination med andra lokoregionala behandlingar har beskrivits som fördelaktigt, men begränsad evidens gör att kombinationer ännu inte kan rekommenderas generellt [242-245].

TACE + ablativ behandling; Mindre studier har visat förbättrad överlevnad och kombination kan framför allt övervägas vid större tumörer om inte resektion är möjligt [243].

TACE + systemisk behandling: Många studier på kombinationsbehandling med TACE och sorafenib har genomförts utan att någon tydlig behandlingsvinst har kunnat påvisas. Sedan införandet av nyare och fler alternativa systemiska behandlingar har en del lovande resultat beskrivits, men ännu finns inte tillräckligt med evidens för generella rekommendationer avseende kombinationsbehandling med TACE och systemisk behandling [348].

11.5.8 Downstaging samt neoadjuvant och adjuvant transarteriell behandling

Downstaging till LTx och bridge to transplantation, se avsnitt [11.4 Levertransplantation \(LTx\) vid HCC](#). I enstaka fall kan framgångsrik downstaging även leda till resektion.

Neo-adjuvant TACE-behandling inför resektion: Även om enstaka studier beskrivit fördelar med neoadjuvant TACE inför resektion [\[349\]](#) saknas övertygande evidens varför detta inte rekommenderas för resektabla patienter [\[350\]](#).

Adjuvant TACE-behandling efter resektion: Det finns flera asiatiska/kinesiska studier som beskriver överlevnadsvinst med adjuvant TACE postoperativt efter leverresektion för HCC, särskilt vid negativa faktorer som mikrovaskulär invasion eller större tumörer [\[351-353\]](#). Denna strategi har dock sällan använts i västerländska populationer, och evidens saknas här.

11.6 Systemisk behandling

11.6.1 Neoadjuvant behandling

Trots att preoperativ cytostatikabehandling används inom flertalet cancerdiagnoser finns det begränsad data för att rekommendera vid hepatocellulär cancer, både vid primärt resektabel eller gränsstor tumör för kirurgi. På grund av positiva resultat från studier med immunterapikombination vid HCC i palliativt skede studeras även möjligheten till preoperativ systemisk behandling. Evidens är idag begränsat till mindre fas I och II studier med få inkluderade patienter och därför inget som rekommenderas i rutinsjukvård [\[354, 355\]](#). Behandling med neoadjuvant systemisk onkologisk behandling rekommenderas inom ramen för kliniska studier.

11.6.2 Adjuvant behandling

Återfallsrisken efter kurativ syftande resektion av hepatocellulär cancer är relativt stor, cirka 70% risk för återfall inom 5 år efter kirurgi [\[77\]](#). Riskfaktorer för återfall är tumörstorlek >5cm, multipla tumörer i levern, vaskulär invasion och låg differentieringsgrad [\[356\]](#).



Adjuvant systemisk onkologisk behandling har studerats, men idag finns inga studier som ligger till grund för behandlingsindikation. I studien STORM undersöktes adjuvant sorafenib i jämförelse med placebo, resultatet inte visar något tilläggsvärde av sorafenib [357]. IMbrave050 studien undersökte adjuvant behandling med kombinationen atezolizumab och bevacizumab i jämförelse med aktiv surveillance. I den senare studien ingick endast patienter som genomgått kirurgi eller ablation av hepatocellulär cancer bedömd som hög risk för återfall medan i STORM-studien inkluderade både intermediär- och högrisk. Preliminära resultat från Imbrave050 ses en lägre risk för återfall för studiearmen, men en längre uppföljningstid behövs för att värdera eventuell överlevnadsvinst [358].

Flertalet studier av adjuvant behandling efter opererad eller abladerad hepatocellulär cancer pågår. Ett par studier av intresse är CheckMate 9DX, Keynote-937 och EMERALD-2. I dessa studier har man värderat immunterapi av olika slag.

11.6.3 Första linjen palliativ systemisk behandling

11.6.3.1 Leverfunktion och systemisk onkologisk behandling

Systemisk behandling bör erbjudas till patienter med gott funktionsstatus (WHO PS 0-1) med god leverfunktion (Child Pugh A).

För patienter med mer marginell leverfunktion (Child B7) finns ingen absolut gräns, utan individuell bedömning bör göras. Klinisk ascites eller encefalopati utgör kontraindikationer, liksom förhöjt bilirubin över ca 50, medan albuminnivån, som kan påverkas av många faktorer, ges mindre betydelse. Diagnostik av eventuell portal hypertention och framför allt behandling av varicer i matstruben bör föregå start av systemisk behandling, se avsnitt [8.4.2 Leverfunktionsbedömning](#) samt [13.1 Cirroskomplikationer](#).

11.6.3.2 Atezolizumab-bevacizumab

Kombinationen studerades i IMbrave 150-studien - en fas 3-studie med patienter som diagnosticerats med avancerad sjukdom men ej behandlats tidigare med systemisk behandling. 501 patienter randomiserades 2:1 mellan kombination atezolizumab-bevacizumab och sorafenib. Kriterier för inklusion och exklusion av vikt för patienturvalet i kliniken är att alla inkluderade patienter var i gott funktionsstatus (WHO PS 0-1) och med god leverfunktion (Child-Pugh A 5-6 poäng) samt kontraindikationer som förelåg var bland annat tidigare organtransplantation, obehandlad portal eller systemisk hypertension.

Resultaten från studien var totalöverlevnad vid 12 månader var 67,2% (95% CI 61,3-73,1) respektive 54,6 % (95% CI 45,2- 64) [359, 360]. Studien ligger till grund för registrering och godkännande av NT-rådet sedan april 2021.

Singelbehandling med antingen atezolizumab eller bevacizumab saknar evidens, men vid eventuell toxicitet för ena läkemedlet kan behandling fortsätta med det andra.

11.6.3.3 Tremelimumab-durvalumab

Tremelimumab i kombination med durvalumab studerades i HIMALAYA studien där 1171 patienter randomiserades till tremelimumab i kombination med durvalumab (STRIDE), durvalumab som singelterapi (se nedan) eller sorafenib 1:1:1. Patienterna var i gott funktionsstatus (WHO PS 0-1) och Child-Pugh A. I kombinationsarmen (STRIDE) gavs en singeldos tremelimumab tillsammans med durvalumab, följt av durvalumab singel. Resultaten visade signifikant längre överlevnad med STRIDE jämfört sorafenib. Medianöverlevnaden för STRIDE var 16,43 månader (95% CI 14,06-19,12) och sorafenib 13,8 månader (95% CI 12,3-16,1.) Totalöverlevnad vid 36 mån var 30,7% respektive 20,2% [361] och vid 48 månader 25,2 % respektive 15,1 % [362]. Denna behandlingskombination kan vara aktuell för patienter där atezolizumab-bevacizumab är kontraindicerat och har rekommendation av NT-rådet sedan juni 2024.

11.6.3.4 Immunterapi singelregim

HIMALAYA studien ovan studerade även singelregim durvalumab i jämförelse med sorafenib. Resultaten visar att durvalumab var non-inferior till sorafenib, alltså ingen signifikant skillnad i överlevnad mellan de båda singelbehandlingarna [361]. I Checkmate 459 randomiserades 743 patienter med WHO PS 0-1 och Child Pugh A till behandling med antingen nivolumab eller sorafenib. Ingen skillnad i total överlevnad kunde påvisas [363].

Baserat på det rådande kunskapsläget är det således svårt att se att immunterapi i singelregim har en plats vid behandling av HCC. Dock omfattas durvalumab singel av NT-rådets generella rekommendation för PD-(L)1-hämmare.

11.6.3.5 Sorafenib

I SHARP-studien som publicerades 2008 randomiserades 602 patienter med avancerad HCC mellan tyrosinkinashämmaren sorafenib och placebo. Primär endpoint var total överlevnad där en signifikant överlevnadsvinst fanns för sorafenib med 10,7 månader mot placeboarmen 7,9 månader och en



progressionsfri överlevnad på 5,5 månader mot 2,8 månader [175]. Resultaten bekräftas i en studie med asiatisk population [364]. Patienterna i studierna hade leverfunktion bedömd som Child-Pugh A, men i NCCNs guidelines nämns att patienter med Child-Pugh B upp till 7 poäng kan övervägas för sorafenib om patienten i övrigt bedöms lämplig. Med dessa studier som bakgrund var sorafenib under många år första linjens behandling för avancerad HCC.

11.6.3.6 Lenvatinib

Multikinashämmaren lenvatinib studerades i studien REFLECT där 954 patienter randomiserades mellan lenvatinib och sorafenib. Resultaten publicerade 2018 visade att lenvatinib var non-inferior mot sorafenib med total överlevnadstid 13,6 mot 12,3 månader medan progressionsfri överlevnad för lenvatinib var signifikant högre, 7,4 månader i jämförelse med 3,7 månader för sorafenib. Biverkningsprofilen är väsentligen jämförbar för de två preparaten, men något mindre hand-fotsyndrom, alopeci och fatigue för lenvatinib men däremot högre förekomst av hypertoni [365]. Det finns ingen rekommendation om vilken av dessa TKI man bör välja då de anses likvärdiga avseende effekt.

11.6.3.7 Lokaliserad HCC med god respons på palliativ behandling

För patienter med lokaliserad hepatocellulär cancer där tumören bedömts icke resektabel och därefter god respons på given palliativ onkologisk behandling rekommenderas förnyad bedömning av resektabilitet på MDK.

11.6.4 Palliativ onkologisk behandling efter första linjen

11.6.4.1 Regorafenib

Regorafenibs effekt hos patienter som tidigare behandlats med sorafenib har studerats i en randomiserad multicenterstudie [366]. I RESORCE-studien (dubbelblind, placebokontrollerad) inkluderades 573 patienter, varav 38% med asiatiskt ursprung, som progredierat på sorafenib och Child-Pugh A. Ett inklusionskriterium var att patienterna tolererat behandling med sorafenib. Patienterna randomiserades till regorafenib alternativt placebo. Regorafenib förbättrade total överlevnad med 10,6 respektive 7,8 månader. HR 0,63 (95 % CI 0,50–0,79). En uppföljande studie med fler analyser av samma grupp patienter visar att effekten av regorafenib på total överlevnad är oberoende av hur länge och i vilken dos patienten hade haft av behandlats med sorafenib [367].

11.6.4.2 Cabozantinib

I CELESTIAL-studien (dubbelblind, placebokontrollerad) studerades cabozantinibs effekt hos patienter som tidigare behandlats med sorafenib alternativt sorafenib och ytterligare en linjes behandling [368]. Totalt inkluderades 707 patienter som tolererat tidigare behandling och hade god leverfunktion, Child-Pugh A. 34 % av patienterna hade asiatiskt ursprung. Cabozantinib förbättrade total överlevnad, 10,2 månader jämfört med 8,9 månader för den placebobehandlade gruppen. HR 0,76 (95 % CI 0,63–0,92).

11.6.4.3 Ramucirumab

Ramucirumab är en VEGF-receptor2antikropp som studerats i REACH-1 (250 patienter) och REACH-2 (292 patienter) studierna där patienter antingen haft progress på eller inte tolererat sorafenib. Patienterna hade gott funktionsstatus (WHO PS 0-1) samt god leverfunktion (Child Pugh A). Man såg där en förbättrad totalöverlevnad 8,1 månader jämfört med 5 månader hos placebogruppen (HR 0.694; 95% CI 0.571- 0.842) hos den subgrupp som hade AFP>400. Biverkansprofil hos ramucirumab liknar den vid behandling med TKI, dock är hudbiverkningar sällsynta [369, 370].

11.6.4.4 Immunterapi efter första linjen

Immunterapi i singelregim har utvärderats i andra linjen efter progress på sorafenib, exempelvis i Keynote 240 i vilken 430 patienter randomiserades till pembrolizumab eller placebo. Total överlevnad var 13,9 månader för pembrolizumab mot 10,6 månader för placebo (HR 0.781; 95% CI, 0.611 to 0.998), resultaten var dock inte statistiskt signifikanta. [371].

11.6.5 Information om behandlingsregimer

Alla godkända onkologiska terapier ovan finns på Cancercentrum.se under Kunskapsbanken: [Läkemedelsregimer Levercellscancer](#). Här finns angivet information regiminformation, provtagningsanvisningar inför behandling och terapispecifika biverkningar.

11.6.6 Komplikationer till onkologisk behandling

Immunterapi har senaste åren blivit en vedertagen palliativ behandling vid hepatocellulär cancer. Biverkningsprofilen ser annorlunda ut för dessa läkemedel i jämförelse med tidigare vedertagna onkologiska behandlingar. Kort beskrivet kan dessa behandlingar aktivera patientens immunförsvar till den grad att det angriper inte bara tumörcellerna utan även kroppens friska celler,



detta kan leda till olika inflammatoriska tillstånd som i vissa fall kan vara livshotande.

På Cancercentrum.se hemsida finns ett stöddokument för [Bedömning och hantering av biverkningar vid behandling med checkpointhämmare](#)

På Swenurse.se (Cancersjuksköterskor i Cancervård) finns ett dokument gällande [Bedömningsstöd för omvårdnad vid handling av tyrosinkinashämmare](#).

11.6.7 Stereotaktisk strålbehandling

Stereotaktisk strålbehandling (SBRT) är inte en etablerad behandling vid HCC, men är likväl ett möjligt alternativ vid sjukdom begränsad till levern hos patienter med acceptabel leverfunktion (Child Pugh B7) och där strålning kan ges på ett säkert sätt utan att uppnå för höga doser strålning till resterande leverparenkym. Det finns lovande data från singel-arm studier. I en genomgång av 297 patienter som inte var kandidater för annan lokoregional behandling och i stället behandlades med SBRT uppnåddes lokal kontroll i hög grad med lokalt återfall på ca 13 % efter tre år [372]. Jämförande studier med andra lokoregionala terapier finns inte. Patienter som av olika anledningar inte lämpar sig för transarteriella ingrepp, kan övervägas för SBRT där det bedöms säkert i förhållande till leverfunktion, tumörutbredning och stråldos till övrigt leverparenkym.

KAPITEL 12

Behandling av återfall

Rekommendationer 12.2 Återfall efter resektion och ablation

- Andelen patienter som får tumöråterfall efter resektion och ablation varierar beroende på selektion, men förekommer åtminstone hos mer än hälften av patienterna efter 5 år. Upprepade behandlingar vid tumöråterfall av HCC är kopplat till bättre överlevnad. Evidensgrad: (++).
- Vid nya HCC-lesioner i levern efter tidigare resektion eller ablation bör möjlighet till transplantation övervägas. Detta gäller framför allt vid cirros och i synnerhet vid Child-Pugh > 6 p. Tid till tumöråterfall bör beaktas. Evidensgrad: (++).
- Transplantation vid HCC-återfall efter ablation eller resektion är aktuell vid tumörbörda inom Metroticket 2.0. Patienter med tumörbörda som överstiger Metroticket 2.0 kan behandlas med andra behandlingsmodaliteter för att uppnå downstaging till Metroticket 2.0 och därefter accepteras för levertransplantation. Evidensgrad: (++)
- Ny behandling med leverresektion eller ablation kan också erbjudas om tumören är begränsad till levern och då leverfunktion och samsjuklighet tillåter. Evidensgrad: (+++).

Rekommendationer 12.3 Återfall efter transplantation

- Vid HCC-återfall efter LTx på enstaka lokal i levern eller extrahepatiskt kan resektion/ablation ibland erbjudas efter multidisciplinär bedömning.
- Vid mer omfattande HCC-återfall efter LTx där systemisk behandling är indicerad, bör tyrosinkinashämmare väljas, då immunterapi efter LTx medför påtaglig risk för avstötning och transplantatförlust. Evidensgrad: (+).

12.1 Prognostiska faktorer vid tumöråterfall

Prognosen vid återfall av HCC är starkt kopplad till tumörbördan och vilken behandling som är möjlig att erbjuda, men även initial tumörbörda påverkar i viss mån. Samma prognostiska faktorer som vid primärinsjukandet har betydelse vid tumöråterfall, men även tiden till återfall utgör en prognostisk



faktor (se [avsnitt 8.3 Indikation för leverbiopsi vid HCC](#)) [[356](#), [373](#), [374](#)]. Detta gäller även för patienter som transplanteras för HCC-återfall, där tumöråterfall inom ett år efter resektion utgör en kraftig riskfaktor för återfall efter transplantation.

12.2 HCC-återfall efter resektion och ablation

Tumöråterfall efter resektion/ablation förekommer framför allt i själva levern [[374](#), [375](#)]. Risken för HCC-återfall, vilket är den vanligaste orsaken till dödlighet efter ablation och resektion [[376](#)], är högst inom 2 år efter behandling (30-50 %) och upp till 70 % inom 5 år [[77](#), [377](#)]. Återfallsrisken är bifasisk [[378](#), [379](#)], sannolikt orsakad av mikrometastaser inom de första två åren, medan sena återfall > 2 år efter ingrepp ofta uppfattas som de novo-tumörer associerade till olika riskfaktorer. Risken för tumöråterfall efter resektion varierar med förekomst av prognostiska faktorer som tumörstorlek, antal, vaskulär invasion, underliggande leversjukdom med mera [[375](#), [377](#), [380](#)]. Tumöråterfall kan teoretiskt bero antingen på inkomplett behandling vid första behandlingstillfället, metastasering av den primära HCC-lesionen (oftast tidiga återfall), eller på de novo-tumörer kopplade till det kvarvarande tumörbenägna leverparenkymet. Det senare alternativet är den bästa motiveringen för transplantation vid HCC [[381](#)].

Risken för återfall är högst efter ablation framför allt p.g.a. en högre frekvens av lokalåterfall i anslutning till ablationshålan, men 3-årsöverlevnaden skiljer sig inte, då lokalåterfall ofta går att reabladera [[382-385](#)]. Vid HCC ses ofta god överlevnad trots flera återfall och det är inte ovanligt med upprepade behandlingar under flera års tid [[374](#)].

12.3 HCC-återfall efter transplantation

Risken för tumöråterfall av HCC i den selekterade transplantationsgruppen är lägre än efter resektion och ablation. Hur stor risken för tumöråterfall av HCC efter levertransplantation är, beror framför allt på förekomst av prognostiska faktorer före transplantationen som tumörstorlek, vaskulär invasion, AFP och underliggande leversjukdom [[386](#), [387](#)]. I internationell litteratur har frekvenser på 12–20 % beskrivits [[388-390](#)]. I Sverige där mer generösa selektionskriterier för transplantation används var återfallsfrekvensen efter levertransplantation 1996–2014 24 % [[391](#)]. I den svenska kohorten sågs färre återfall (15 %) hos de patienter som uppfyllde Milano-kriterierna och AFP var kopplat till en successiv riskökning med en drygt dubblad risk för recidiv vid AFP på 20–100 ng/ml jämfört med < 20 ng/ml [[391](#)]. De flesta återfall av HCC efter LTx

sker inom 2–3 år [388, 392, 393] och återfall efter 5 år är sällsynta. Vanligaste återfallslokaliseringen efter LTx är extrahepatisk (lungor, skelett, lymfkörtlar, binjuror) (50–60 %), kombination av intra- och extra-hepatisk (30–40 %) och enbart i lever (15–40 %) [378, 388, 393]. Ett begränsat återfall med enbart en lokalisering kan vara tillgänglig för kurativt syftande behandling som resektion eller ablation, medan metastasering till flera lokaliseringer oftast behandlas med systemisk onkologisk behandling eller med enbart symtomlindring [378, 388, 393]. Vid systemisk behandling används i första hand tyrosinkinashämmare, då immunterapi innebär en signifikant risk för rejektion och graftförlust (se avsnitt [11.6.3 Första linjen palliativ systemisk behandling](#)) [394, 395].

12.4 HCC-återfall/tumörprogress efter transarteriell behandling

Även hos patienter som uppnått komplett behandlingsrespons efter initial kemoembolisering förekommer ofta lokalåterfall [396]. Om kriterier i övrigt uppfylls, kan dessa patienter ibland övervägas för levertransplantation då överlevnaden efter levertransplantation i sådana fall inte skiljer sig från den för levertransplantation som primär behandling [397]. Oftare finns dock skäl att upprepa kemoemboliseringsstrategin, förutsatt att tumörbördan är rimlig (se avsnitt [11.5 Transarteriell lokoregional behandling](#)) och tekniska förutsättningar finns. Ibland kan även ablation vara ett alternativ vid återfall efter transarteriell behandling. Evidens saknas i nuläget för att kunna ge rekommendationer avseende när fortsatt lokoregional behandling är att föredra respektive när övergång till systemisk behandling bör göras.



KAPITEL 13

Understödjande vård

Rekommendationer 13.1 Cirroskomplikationer vid HCC

Portal hypertension och varicer vid HCC

- Gastroskopi för *varixdiagnostik* rekommenderas
 - vid elastografivärde > 20 kPa och/eller TPK < 150
 - vid avancerad HCC och benign eller malign portatrombos.
 - inför behandlingsstart av systemisk onkologisk behandling av HCC om detta inte genomförts tidigare.
- *Primärprofylax mot varixblödningar* rekommenderas vid så kallad högriskvaricer med icke-kardioselektiv betablockare eller ligaturbehandling.
- *Primärprofylax mot dekomensation* rekommenderas icke-kardioselektiv betablockare (NSBB), i första hand carvedilol, vid elastografivärde över 25 kPa. Endast patienter som inte tolererar icke-kardioselektiv betablockare behöver då gastroskoperas för eventuell ligering av eventuell esofagusvaricer.

Blödningsrisk vid malign och icke-malign portatrombos vid HCC

- En säkerställd malign portatrombos behandlas inte med antikoagulantia.
- En nyupptäckt icke-malign portatrombos hos patient med cirros och misstänkt HCC bör i många fall behandlas med antikoagulantia, men först efter att högriskvaricer har uteslutits med gastroskopi.
- Hos patienter med högriskvaricer bör profylax med icke-selektiv betablockad och/eller ligering initieras innan antikoagulantia ges.

Ascites och hepatisk hydrotorax vid HCC

- Tappning rekommenderas vid progredierande måttlig-spänd ascites samt i samband med sjukhusvård för annan komplikation (varicerblödning, encefalopati eller infektion). Vid tappning tillförs albumin för att undvika hypotoni och njursvikt. Drän bör normalt avlägsnas senast efter 8 timmar.
- Dietistkontakt för ett adekvat näringsintag och vid saltrestriktion. Diuretika ges per os i form av aldosteronhämmare och eventuell loop-diuretika.

Encefalopati vid HCC

- Uteslut differentialdiagnoser samt behandla utlösande faktorer.
- Minska intestinal ammoniak-produktion genom tarmtömning minst 2 per dag, i första hand med disackarider (Laktulos/Laktitol) per os eller som lavemang.
- Fullvärdig nutrition är viktigt, inga proteinrestriktioner. Dietist bör konsulteras.

Rekommendationer 13.2 Nutrition vid HCC

- Patienter med nydiagnostiserad HCC bör genomgå nutritionsscreening med syfte att tidigt upptäcka riskfaktorer för undernäring.
- Undernäring bör behandlas så länge målet med patientens vård är att förlänga livet.
- Vid sent palliativt skede bör målet med nutritionsbehandlingen vara att bidra till god livskvalitet.

13.1 Cirroskomplikationer

13.1.1 Portal hypertension och varicer vid HCC

13.1.1.1 Riskbedömning och primärprofylax

Patienter med kronisk leversjukdom bör följas med elastografi årligen.

Gastroskopi för *varixdiagnostik* rekommenderas när en patient med kronisk leversjukdom har utvecklat ett elastografivärde > 20 kPa och/eller TPK < 150 enligt konsensumötet Baveno VII [147].

Vid s.k. högriskvaricer rekommenderas *primärprofylax mot varixblödningar* med icke-kardioselektiv betablockare eller ligaturbehandling. Med högriskvaricer menas stora eller medelstora varicer samt små varicer vid Child-Pugh C eller vid förekomst av ”red spots”. Carvedilol har större effekt på portatryck än propranolol. Måldos är 6,25 mg x 2 [398]. Ligaturbehandling används vid intolerans/kontraindikationer mot NSBB.

Vid elastografivärde över 25 kPa eller vid tydliga radiologiska tecken till portal hypertension (varikösa venösa kollateraler eller hepatofugalt portaflöde) bör primärprofylax med icke-kardioselektiv betablockare (NSBB) inledas utan ytterligare undersökningar, i första hand carvedilol, som primärprofylax mot



dekompensation enligt konsensusmötet Baveno VII [147]. Gastroskopi ansågs då inte nödvändig eftersom eventuell förekomst av varicer inte skulle ändra behandlingsrekommendationen. Endast patienter som inte tolererade behandling med icke-kardioselektiv betablockare skulle behöva gastroskoperas för eventuell ligering vid förekomst av esofagusvaricer.

Vid avancerad HCC och speciellt vid icke-malign trombotisering eller vid makrovaskulär tumörspridning till portomesenteriella vensystemet kan stora varicer förekomma trots normalt TPK och lågt elastografivärde. Om patienten inte står på primärprofylax mot varixblödningar bör gastroskopi utföras och vid förekomst av varicer bör primärprofylax startas oavsett varicernas storlek i första hand med NSBB.

13.1.1.2 Behandling av varixblödning

Vid misstanke om varixblödning bör medicinsk behandling med vasoaktiva läkemedel och antibiotikaprofylax inledas omedelbart, det vill säga före diagnostisk gastroskopi som bör göras inom 24 timmar och snarast möjligt vid hemodynamisk instabilitet. Vid tidig reblödning rekommenderas Transjugulär intrahepatisk portosystemisk shunt (TIPS). Sengstakensond eller stentning av esofagus kan vid svår blödning överbrygga till TIPS. Vid svår leversjukdom (Child-Pugh C eller Child-Pugh B med pågående varixblödning vid endoskopi) rekommenderas förebyggande TIPS som minskar både dödlighet och risk för reblödning. TIPS är inte möjligt vid HCC om stentet inte kan placeras utan direkt kontakt med tumören.

13.1.1.3 Sekundärprofylax

Rekommenderad sekundärprofylax efter varixblödning är icke-kardioselektiv betablockare kombinerad med fortsatta endoskopiska behandlingar. Eventuell reblödning utgör indikation för TIPS.

13.1.1.4 Systemisk behandling av HCC och risk för varixblödning

Behandling med atezolizumab-bevazizumab liksom TKI är associerad med ökad risk för blödningar från varicer. Varixblödning under systemisk HCC-behandling är ändå ovanligt och ofta relaterad till hematogen trombos eller makrovaskulär tumörspridning till portaven. Diagnostik av eventuella varicer med gastroskopi rekommenderas inför initiering av systemisk HCC-behandling liksom primärprofylax i första hand med NSBB. Carvedilol minskar även risken för annan dekomposition och är således att föredra. Behandling av

varixblödning sker som vid cirros utan HCC. Risken för återfallsblödningar är betydande men minskar signifikant med adekvat sekundärprofylax [398].

13.1.2 Blödningsrisk vid portatrombos och makrovaskulär spridning av HCC

Icke-malign trombos i portomesenteriella vener är ett vanligt fynd vid levercirros. Makrovaskulär spridning av HCC, som ibland slarvigt kallas för ”tumörtromb”, är likaså ett frekvent fenomen. Det har funnits tveksamhet till att behandla portatrombos vid cirros. Förhöjd INR och trombocytopeni har lett till en uppfattning att patienter med cirros skulle vara ”naturligt antikoagulerade”. Det har också funnits en oro för att antikoagulantibehandling skulle provocera blödningar, dels spontana blödningar, dels varixruptur relaterad till portal hypertension. Nya kunskaper har visat att cirros i själva verket är ett protrombotiskt tillstånd, det vill säga medför i sig en ökad risk för venösa trombos och att blödningsrisken är relaterad enbart till portal hypertension och att den är lägre än tidigare befarat. Flera studier har påvisat att behandling med antikoagulantia leder till ökad frekvens av rekanalisering av en trombotiserad ven och bättre överlevnad jämfört med att avstå från behandling. Det är dock inte självklart att alltid initiera antikoagulation vid nydiagnostiserad portatrombos. Flera faktorer påverkar beslutet. Vid planerad levertransplantation är det viktigt att hålla den portommesenteriella konfluensen fri från trombos, varvid även en mindre trombos bör leda till initiering av antikoagulation. Utbredd trombos som omfattar hela kärlumen och sträcker sig till mesenterialvenerna ökar också behandlingsindikationen, liksom eventuella symtom relaterade till trombos, till exempel svårare buksmärter eller tecken till tarmischemi. Behandlingen initieras oftast med LMWH. Efter ett par månader kan, vid funktionsklass Child-Pugh A–B, byte till DOAC övervägas. Vid Child-Pugh C ska DOAC inte användas. Behandlingstidens längd är individuell, men 6 månader är oftast rimligt. Vid planerad levertransplantation ska behandlingen fortgå fram till operation. Även om risken för varixblödning vid antikoagulation är låg bör aktiv varixdiagnostik med endoskopi göras utan dröjsmål, och vid fynd av varicer ska primärprofylax initieras enligt ovan (se avsnitt [13.1.1.1 Riskbedömning och primärprofylax](#)). Det finns fördelar att starta antikoagulation snabbt men behovet är sällan urakut, förutom vid svårare symtom. Därför kan det vara rimligt att avvakta resultat från endoskopin innan behandlingen inleds.

Makrovaskulär spridning av HCC till porta och levervenerna är vanligt och ska inte betraktas som trombos. Differentialdiagnosen mellan tumörspridning och



tromb kan vara svår initialt, men situationen brukar klarna efter en relevant radiologisk undersökning då upptag av kontrast i förändringen i artärfas är diagnostiskt för malign genes. Indikation för antikoagulantia saknas vid makrovaskulär spridning. Ibland används antikoagulation för att minska risken för hematogen pålagring. Evidens för denna behandling saknas och kan därför inte rekommenderas.

13.1.3 Ascites

Ascites vid levercirros orsakas av transudat relaterad till portal hypertension, hypoalbuminemi samt hypervolemi. Vid buk- eller levermalignitet kan exsudat från tumören och lymfstas bidra till vätskeansamlingen.

13.1.3.1 Diagnostik och tappning

Misstanke om ascites bekräftas med ultraljud. Buktappning rekommenderas vid nydebuterad symtomgivande ascites, vid progredierande måttlig-spänd ascites samt om ascites föreligger i tappningsbar mängd i samband med sjukhusvård för annan komplikation (varicerblödning, encefalopati eller infektion). Vid tappning tillförs albumin för att undvika hypotoni och njursvikt. Kvarliggande drän vid levercirros innebär hög risk för infektion, och det bör därför normalt avlägsnas senast efter 8 timmar. Vid tappning analyseras alltid asc-LPK-poly/mono för diagnostik av spontan bakteriell peritonit (SBP). Man bör också ta bakterieodling. Vid nydebuterad ascites analyseras även asc-albumin och eventuell cytologi för att utesluta malign ascites.

13.1.3.2 Spontan bakteriell peritonit (SBP)

Asc-LPK –poly $\geq 0,25 \times 10^9/L$ är diagnostiskt för SBP, som bör behandlas med intravenös antibiotika oavsett symtom eller CRP-värde. Extra albumin tillförs dag 1 och dag 3 enligt speciellt schema. Efter en episod med SBP bör patienten få sekundärprofylax per os tills vidare så länge ascites föreligger.

13.1.3.3 Övrig behandling

Dietist bör konsulteras för saltrestriktion och för att adekvat näringsintag upprätthålls. Vätskerestriktion rekommenderas inte, om inte uttalad hypervolem hyponatremi eller excessivt vätskeintag föreligger. Diuretika ges per os i form av aldosteronhämmare och eventuell loop-diuretika. ACE-hämmare, ARB och NSAID bör helt undvikas. Vid refraktär ascites rekommenderas, förutom ställningstagande till eventuell levertransplantation, i första hand upprepade tappningar. Inläggning av TIPS är ett alternativ. Kvarliggande tunnelerat dränage kan också vara aktuellt vid refraktär ascites,

men medför ökad risk för infektion, hyponatremi och njursvikt. Det rekommenderas därför främst vid malign ascites eller i sen palliativ fas.

13.1.3.4 Hepatisk hydrotorax

Många patienter med levercirros får även ansamling av pleuravätska av samma orsak som ascites (hepatisk hydrotorax). Behandlingsstrategierna med saltrestriktion, diuretika, diagnostisk och terapeutisk tappning är i stort de samma. Likaså är diagnostiken och behandlingen av infektion i pleura (spontan bakteriellt empyem) viktig. TIPS kan bli aktuellt i refraktära fall. Kvarliggande tunnelerat pleuradrän används också, men rekommenderas inte i Nationella vårdprogrammet för levercirros p.g.a. hög risk för komplikationer som infektion och njurpåverkan.

13.1.3.5 Omvårdnad

Informera om behandlingsmål och biverkningar. Motivera till regelbunden mediciner, saltrestriktion, adekvat näringsintag och egen viktmätning i hemmet. Utvärdera risk för malnutrition med validerat screeninginstrument (till exempel RFH-NPT). Värdera behov av stödstrumpor vid benödem.

13.1.4 Leverencefalopati

Leverencefalopati orsakas av nedsatt levercellsmassa/-funktion och/eller portosystemisk shuntning som leder till ansamling av kvävehaltiga metaboliter, främst ammoniak, med toxiska effekter på centrala nervsystemet. Utlösande faktorer kan vara GI-blödning, obstipation, infektion, dehydrering, malnutrition, biokemiska rubbningar, sedativa läkemedel och alkohol/droger. Vid hepatocellulär cancer kan encefalopati också utlösas av minskning av levercellsmassan till följd av resektion eller lokal behandling samt ökad shuntning p.g.a. okklusion av portavenen.

Tabell 8. Gradering av leverencefalopati enligt West Haven-kriterierna

Grad	Symtom och tecken
I	Eufori, aggressivitet eller irritabilitet. Omvänd sömnrytm, försämrade koncentrationsförmåga. Asterixis (flapping tremor) kan förekomma
II	Långsamma reaktioner (kontaktbar vid tilltal), apati, desorientering i tid, personlighetsförändring, asterixis
III	Somnolent, men svarar på stimuli (kontaktbar vid kraftig stimulering), desorienterad i tid och rum, asterixis
IV	Koma med eller utan smärtreaktion



13.1.4.1 Diagnostik

Se [tabell 8 Gradering av leverencefalopati enligt West Haven-kriterierna](#). Grad 1 kan vara svår att upptäcka. Animal naming test (räkna upp > 15 djurarter inom 60 sekunder) kan användas som screening.

Överväg differentialdiagnoser (intrakraniell blödning eller tumör, metabola rubbningar, tiaminbrist, intoxication, abstinens, CNS-infektion, epilepsi). Datortomografi av hjärnan ingår i utredningen. P-ammonium brukar vara högt, men har ett relativt låg positivt prediktivt värde. Däremot talar ett lågt värde ($<70 \mu\text{mol/L}$) starkt emot leverencefalopati.

13.1.4.2 Behandling

Behandlingen syftar till att identifiera och åtgärda utlösande faktorer enligt ovan (provtagning och eventuellt radiologi av levern) samt minska ammoniakproduktionen intestinalt genom adekvat tarmtömning (minst 2 per dag). Förstahandsvalet är disackarider (Laktulos/Laktitol) per os eller via sond eller som lavemang. Rifaximin (Xifaxan) kan ges per os vid intolerans mot disackarider eller vid utebliven effekt eller återfall trots disackarider.

Det är viktigt med fullvärdig nutrition, inga proteinrestriktioner bör ges. Dietist bör konsulteras. Oralt tillskott av grenade aminosyror kan övervägas vid återfall.

13.1.4.3 Vårdnivå

Vid encefalopati grad 3–4 finns risk för aspiration, och patienten bör vårdas på IVA om inga behandlingsbegränsningar föreligger.

13.1.4.4 Omvårdnad

Noggrann information bör ges till patient, närstående och personal om vikten av regelbunden avföring och adekvat näringsintag och vätskebalans. Utvärdera risk för malnutrition med validerat screeninginstrument (till exempel RFH-NPT). Motivation till träning för att motverka sarkopeni och fallpreventiva åtgärder är viktigt. Att drabbas av leverencefalopati är ofta en skrämmande upplevelse. Efterforska behov av samtalsstöd och psykosociala insatser.

13.2 Nutrition

I samband med HCC är det vanligt med nedsatt aptit och att känna tidig mättnad, eller känsla av uppkördhet även efter en mindre måltid. Många

patienter med levercirros lider också av undernäring. Illamående är ett annat vanligt symtom vid levercancer. För att kunna behandla illamåendet på bästa sätt är det viktigt att fastställa orsaken. En förstorad lever på grund av HCC kan ge tryck på omgivande organ, inklusive magsäcken och tarmarna. Hos personer med HCC och levercirros kan ascites ge liknande symtom.

Risk för undernäring hos personer med olika former av cancer är en oberoende negativ prognostisk indikator för 6 månaders dödlighet. Hos personer som har risk för undernäring leder individualiserad nutritionsbehandling till ökad överlevnad samt förbättrat funktionsstatus och livskvalitet [399]. Undernäring ger en generellt ökad risk för komplikationer vid kirurgi som anastomosläckage, sårruptur, lungkomplikationer och andra infektiösa komplikationer [400]. Viktförlust innebär att patientens immunförsvar försämras samt att patienten får ökad trötthet/orkeslöshet och försämrad livskvalitet. Förlust av muskelmassa kan också medföra risk för sämre tolerans av onkologisk behandling. Nutritionsbehandling minskar risken för viktnedgång och komplikationer för patienter med sjukdomsrelaterad undernäring.

Under pågående utredning och behandling av HCC är det viktigt att uppmärksamma symtom som kan påverka möjlighet att äta och identifiera riskfaktorer för undernäring. Nutritionsbehandling bör ske av ett multidisciplinärt team. Nutritionsbehandlingen bör inriktas på både symtomlindring samt att tillhandahålla tillräckligt med energi och protein för att hantera de ökade kraven som både levercirros och cancer medför.

13.2.1 Nutritionsstatus

Det är angeläget att fortlöpande följa nutritionsstatus eftersom tidigt insatta åtgärder kan ha stor inverkan på patientens livskvalitet och kan förbättra förutsättningarna för att orka med behandlingar. Socialstyrelsens riktlinjer [401] rekommenderar att bedöma risk för undernäring enligt följande faktorer:

- ofrivillig viktörlust (oavsett tidsförlopp och omfattning)
- ätsvårigheter
- undervikt (BMI < 20 om < 70 år; BMI < 22 om > 70 år).

För personer med levercirros och HCC som också lider av ödem och/eller ascites kan viktörlusten döljas av vätskeansamling i kroppen och därför rekommenderas i första hand att ett leverspecifikt instrument används, till exempel Royal Free Hospital Nutrition Prioritising Tool (RFH-NPT) [402].



Undernäring kan också förekomma hos patienter med övervikt och fetma, där vikten kan bestå av en stor fettmassa och samtidigt liten muskelmassa.

Vid förekomst av en eller framför allt flera av riskfaktorerna måste orsaken till undernäring utredas och behandlas. Det är vanligt med olika typer av symtom som påverkar förmågan att äta, och dessa bör utredas och behandlas. Vid svåra ätsvårigheter och/eller fortsatt viktförlust trots adekvata omvårdnadsåtgärder bör remiss till dietist övervägas.

13.2.2 Generell nutritionsbehandling

Patienter i tidig sjukdomsfas bör ha en aktiv nutritionsbehandling så att de behåller bästa möjliga funktionsstatus och livskvalitet [403, 404]. Patienter med nedsatt leverfunktion har ofta små glykogendepåer i levern och kan komma lågt i blodsocker vid fasta, till exempel nattetid. Täta måltider rekommenderas därför liksom ett mindre kvällsmål före sänggåendet. Att vara i ett gott näringstillstånd i den tidiga sjukdomsfasen ökar möjligheterna till kirurgisk eller onkologisk behandling, och ger ett bättre välbefinnande. En dietistkontakt bör därför erbjudas till personer som har riskfaktorer för undernäring.

Nutritionsbehandlingen bör också följas upp och utvärderas. Personer med HCC som inte kan behandlas kurativt kan behöva aktiv nutritionsbehandling för att förbättra överlevnad och livskvalitet. Följande insatser rekommenderas:

- Multidisciplinärt team: Ett multidisciplinärt vårdteam som inkluderar läkare, dietister, sjuksköterskor och andra specialister bör samarbeta för att utvärdera och hantera patientens nutritionssituation.
- Nutritionsbedömning: En noggrann nutritionsbedömning bör utföras för att fastställa patientens näringsstatus och behov. Detta kan innefatta att bedöma patientens vikt, muskelmassa, näringsintag och eventuella näringsbrister.
- Energi och protein: Nutritionsbehandling bör inriktas på att tillhandahålla tillräckligt med energi och protein för att möta patientens ökade behov.
- Individuell plan: Dietisten bör ge individuell kostrådgivning. Det kan innebära att ta hänsyn till patientens smakpreferenser, livssituation och eventuella biverkningar av behandlingar.
- Behandling av symtom: Illamående, kräkningar eller symtom som påverkar matintaget bör hanteras både med lämpliga mediciner och kostanpassningar.
- Uppföljning: Patientens nutritionsstatus kan förändras över tid och behandlingen bör följas upp och justeras både utifrån hur nutritionsstatusen förändras samt förändringar i sjukdomsstatus.

- Fysisk aktivitet: Fysisk träning bör uppmuntras och anpassas till patientens fysiska förmåga och energinivå. Regelbunden motion kan förbättra patientens styrka och livskvalitet.

13.2.2.1 Nutritionsbehandling vid levercirros och HCC

Undernäring, sarkopeni och skörhet är tillstånd kopplade till nutritionsstatus som kan drabba personer med cirros [405]. Vid levercirros är det vanligt med allvarlig undernäring, och prevalensen är högre hos personer med dekompenserad levercirros. Det är dock viktigt att även screena personer med kompenserad levercirros, då det finns rapporter om att cirka 20 % av personer med Child-Pugh A-cirros lider av undernäring. [406]. Generellt rekommenderas en energi- och proteinrik kost, regelbundna måltider och att minska fasteperioderna. Förmågan att lagra glykogen i levern är nedsatt vid cirros och därför bör ett sent kvällsmål och en tidig frukost rekommenderas. Hur undernäring bör utredas och behandlas kan läsas i detalj i nationellt vårdprogram för levercirros [407].

13.2.2.2 Nutritionsbehandling vid kirurgi och transplantation

Vid utredning för leverkirurgi eller för levertransplantation bör nutritionsscreening utföras tidigt i utredningsprocessen. Vid risk för undernäring bör en nutritionsbedömning ske av dietist som bedömer nutritionsstatus genom att se över näringsintag, viktutveckling samt mängd muskelmassa. Vid undernäring bör nutritionsbehandling startas i ett tidigt skede eftersom undernäring och/eller sarkopeni (oavsett BMI) påverkar det postoperativa förloppet [400, 405]. Svår undernäring kan vara en kontraindikation för transplantation. Hos personer med levercirros gör metabola förändringar, förhöjt energi- och proteinbehov i kombination med lågt intag på grund av aptitlöshet eller andra ättsvårigheter att risken för undernäring är stor. Personer med nedsatt nutritionsstatus bör regelbundet följas upp. Patienter med preoperativ undernäring (oavsett BMI) har små reserver i det postoperativa förloppet [400]. Efter genomgången leverkirurgi är det vanligt med nedsatt aptit och biverkningar av läkemedel och/eller postoperativa komplikationer, vilket kan leda till nutritionsproblem och vikt förlust. Adekvat energi- och proteinintag är viktigt för den postoperativa rehabiliteringen. Energi- och proteinrika måltider och näringsdryck uppmuntras. Stöd via enteral nutrition är om möjligt att föredra men komplettering med parenteral nutrition kan behövas.



13.2.2.2.1 *Preoperativt*

För patienter med sjukdomsrelaterad undernäring kan nutritionsbehandling minska risken för viktnedgång och komplikationer, vilket kan ge kortare vårdtid. Nutritionsbehandling bör då också startas i ett tidigt skede eftersom undernäring och/eller sarkopeni (oavsett BMI) påverkar det postoperativa förloppet och det kan ta tid att behandla undernäring. Det har föreslagits att patienter med svår undernäring bör få 7–14 dagars enteral eller parenteral nutrition före kirurgi [400]. ”Prehabilitering” är ett koncept som innebär en multimodal intervention med både nutrition och träning, men det saknas idag evidens för hur en sådan intervention bör konstrueras och vilka effekter som hinner uppnås i väntan på kirurgi.

13.2.2.2.2 *Postoperativt*

Mål för nutritionsbehandling postoperativt är att förebygga och behandla undernäring.

Den första postoperativa perioden är en katabol fas. Hypoglykemi kan förekomma vid leversvikt, men vanligare är hyperglykemi orsakad av stress och postoperativ insulinresistens. Blodsockernivån bör kontrolleras regelbundet och regleras i syfte att undvika negativ påverkan av det postoperativa förloppet.

Adekvat energi- och proteinintag under återhämtningen efter kirurgi är av största vikt för leverregeneration och postoperativ återhämtning. Alla patienter bör ha en upprättad nutritionsplan med energibehov och uppsatta mål för den perioperativa vården baserad på bedömt nutritionsstatus, leverfunktion och aktuellt allmäntillstånd. Preoperativt välnutrierade patienter behöver inga specifika nutritionsinsatser och bör tidigt starta med peroral tillförsel av mat och dryck. Patienter som bedömts undernärda preoperativt eller har nedsatt leverfunktion och som opererats med stor leverresektion kan behöva ökat energi- och proteinintag [408]. Energi- och proteinrika måltider och näringsdryck uppmuntras i första hand. Stöd via enteral nutrition (EN) är om möjligt att föredra men komplettering med parenteral nutrition (PN) kan behövas. Enteral tillförsel är att föredra jämfört med parenteral då enteral resulterar i färre vårdrelaterade infektioner som sår- och kateterrelaterade infektioner. Näringstillskott via enteral nutrition har även visat sig leda till bättre postoperativt immunförsvar jämfört med parenteral tillförsel.

Rekommendationen är därför att använda enteral näringstillförsel i samtliga fall då det inte är kontraindicerat.

13.2.2.2.3 *Postoperativ leversvikt och nutrition*

Vid postoperativ leversvikt (PHLF) kan hypoglykemi uppstå på grund av en minskad hepatisk glukoneogenes och hyperinsulinemi tillsammans med minskade glykogendepåer i den kvarvarande levern. Det är viktigt med regelbunden blodsockerkontroll, att patienten uppmanas att äta regelbundet utan långa fasteperioder samt vid behov enteral eller parenteral tillförsel av glukos [409].

Personer som utvecklar postoperativ leversvikt har hög risk för undernäring, och för att möjliggöra optimala förhållanden för leverregeneration bör näringsintaget nogga följas och ska kompletteras med enteral eller parenteral nutrition om patienten inte kan tillgodose energi- och proteinbehovet per os. Levern behöver byggstenar för att få optimala förhållanden för levergeneration, och om det ej går att ge näring via munnen eller enteralt är parenteral nutrition att föredra framför svält.

13.2.2.2 **Nutritionsbehandling vid palliativ tumörbehandling och vid palliativ vård**

Vid onkologisk behandling är det vanligt med olika typer av biverkningar som kan påverka förmågan att äta. I samband med cytostatikabehandling kan besvär i form av diarré, uppkördhet och illamående förekomma. Mag- och tarmproblemen kvarstår ofta en tid efter avslutad behandling. Vid diarréer behövs oftast någon form av stoppande läkemedel i kombination med förändringar av matintaget. Målet med nutritionsbehandling vid palliativ vård bör anpassas utifrån patientens egna önsknings, skede i sjukdomen och grad av undernäring [410]. Målet kan till exempel vara att

- bibehålla eller förbättra nutritionsstatus i den mån det går
- minska oro och stress kring matsituationen
- orka med behandlingar.

Om förväntad överlevnad är inom intervallet några till flera veckor bör vården inriktas mot i första hand psykosocialt och existentiellt stöd. Patienter med en förväntad total överlevnad på flera månader som till exempel patienter med pågående behandling eller vid låg tumöraktivitet bör få adekvat kostbehandling och stöd inklusive oral, enteral eller, om så krävs, parenteral nutrition, eller en kombination [411]. Vid sent palliativt skede minskar betydelsen av nutritionsbehandling då kroppen inte kan tillgodogöra sig mat och vätska på samma sätt och det är förväntat att patienten kommer äta mindre. Behandling



med intravenös näring och sondmat bör då avslutas. Se även avsnitt [16.1](#) [Nutritionsbehandling vid palliativ vård](#).

13.3 Klåda

Klåda kan vara ett besvärande symtom som ofta är svårt att behandla framgångsrikt. Viktigt är att försöka utreda orsak till klådan för att styra behandlingen rätt. Vanliga orsaker till klåda vid malign leversjukdom är gallvägsstas, njursvikt, läkemedelsbiverkningar och paramalign klåda. Klådan är ibland multifaktoriell och då kan kombinationer av läkemedel behövas, liksom noggrann utvärdering av effekt och biverkningar.

Om klåda eller kolangit uppträder kopplat till gallvägsstrikturering, kan det vara en svår avvägning om patienten ska utsättas för ett försök till ytterligare avlastning av gallvägar. Vid utbredd strikturering i gallvägarna kan flera, yttre dränage krävas för att ge tillräcklig dränering, vilket inte säkert innebär en livskvalitetsvinst för patienten. Målsättningen bör då i stället vara att lindra symtom på annat sätt.

Mjukgörande hudkräm utgör oftast basen i behandling av klåda och får vid behov kompletteras med farmakologisk behandling. Klåda behandlas stegvis med i första hand kolestyramin. I andra hand kan man vid kolestatisk klåda prova rifampicin och i tredje hand bezafibrat, se avsnitt 11.15.1 i [Nationellt vårdprogram för levercirros](#). Valet av farmakologisk behandling styrs även av patientens leverfunktion, vilket kan innebära att behandling med kolestyramin, rifampicin eller bezafibrat är olämpligt. Vanligen görs behandlingsförsök med sederande antihistaminer och kortison trots att evidensen är svag [[412](#), [413](#)]. Rådgör gärna med palliativmedicinsk kompetens. [Tabell 9](#) [Behandlingsrekommendation vid klåda i palliativ vård](#) kan fungera som en guide. Det kan finnas värde i att byta preparat inom samma grupp, då effekten av behandling kan vara individberoende.

Tabell 9. Behandlingsrekommendation vid klåda i palliativ vård

	Preparat	Dosering	Observandum
Första linjen	Gallsaltbindare till exempel Questran	4 g 1–3	Påverkar intestinal absorption – tas minst 4 timmar innan annat läkemedelsintag
Andra linjen	Antihistaminer med sederande effekt som Atarax (hydroxyzin)	10–25 mg x 2-3 eller 10-30 mg till natten	Kan ge långvarig trötthet
Tredje linjen	Antihistaminer med sederande effekt som levomepromazin	6–25 mg till natten	Kan ge långvarig trötthet
Fjärde linjen	Antidepressivum (SSRI) i form av Sertralin och Paroxetin	Sertralin 50–100 mg x 1 respektive Paroxetin 5-20 mg x 1	
Kortikosteroid systemiskt kan provas företrädesvis vid utbredd tumörväxt då det också har andra positiva effekter			

Omvårdnaden består av att komplettera adekvat läkemedelsbehandling med lokalbehandling av huden samt att undervisa patienten i att uppmärksamma faktorer som försämrar klådan [343, 414].

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

Regelbunden mjukgörande kräm rekommenderas, då torr hud kliar mer, liksom svala, löst sittande kläder och att undvika triggerfaktorer som bastubad eller varm dusch. Kalla mjukgörande krämer från kylskåp upplevs ibland som mer lindrande.



KAPITEL 14

Omvårdnad och rehabilitering

Sammanfattning och rekommendationer

- Patienter ska erbjudas en kontaktsjuksköterska som bör vara med vid information om misstänkt diagnos och under vårdprocessen.
- Alla patienter med diagnostiserad HCC ska få en skriftlig individuell vårdplan.
- Rutiner för aktiv överlämning bör finnas.
- Den bekräftande omvårdnaden bör finnas med i hela vårdkedjan.
- Den hälsorelaterade livskvaliteten bör mätas och symtomen skattas samt lindras under sjukdomsprocessen.
- Patienten bör informeras om vilka symtom som ska föranleda kontakt med vårdgivare.
- All behandling bör individualiseras utifrån den sjukdomsfas patienten befinner sig i.
- Ett multidisciplinärt omhändertagande bör användas i komplexa situationer.

14.1 Kontaktsjuksköterska

Syftet med kontaktsjuksköterskan är att förbättra information och kommunikation mellan patient och vårdenhet, att skapa tillgänglighet, kontinuitet och trygghet samt att stärka patientens möjligheter till att vara delaktig i den egna vården ([SOU 2009:11](#)).

Det finns en nationell uppdragsbeskrivning för uppdraget. Kontaktsjuksköterskans uppdrag behöver beskrivas utifrån respektive vårdprocess där diagnosspecifika aspekter lyfts. Att patienten har en kontaktsjuksköterska bör journalföras. Läs mer om kontaktsjuksköterskans uppdrag och om den nationella uppdragsbeskrivningen på sidan [Kontaktsjuksköterska på cancercentrum.se](http://Kontaktsjuksköterska.på.cancercentrum.se).

I patientlagen ([2014:821](#)) finns sedan 2010 en lagstadgad rätt till fast vårdkontakt. Kontaktsjuksköterskan kan vara den fasta vårdkontakten. Läs mer om fast vårdkontakt på sidan [Om fast vårdkontakt på kunskapsguiden.se](#).

14.2 Min vårdplan

Min vårdplan är ett av RCC:s kunskapsstöd. Planen ägs av patienten, och upprättas och utformas gemensamt av patient och vårdprofession. Min vårdplan är patientens verktyg för att få delaktighet, trygghet och förståelse genom vårdprocessen. En nationell Min vårdplan för levercellscancer ska tas fram under åren 2024–2025. Läs mer om Min vårdplan på [sidan Min vårdplan på cancercentrum.se](#).

Min vårdplan ska innehålla individanpassad information om sjukdomen, vård och behandling, kontaktuppgifter och råd om egenvård. Om behov finns ska den även innehålla en rehabiliteringsplan med åtgärder, mål, ansvar, tidsplan och uppföljning. Läs mer om rehabiliteringsplan i [det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering på cancercentrum.se](#). Efter avslutad behandling görs en sammanfattning av vården, biverkningar och tydlig information om uppföljning och vem som är ansvarig för fortsatt vård.

Individanpassning av innehållet förutsätter ett strukturerat arbetssätt med återkommande behovsbedömningar, bedömningssamtal och uppdatering av innehåll i Min vårdplan vid nyckeltillfällen i vårdprocessen. Via Min vårdplan ges möjligheter att hålla samman information och skapa tydlighet kring vem som gör vad.

14.3 Aktiva överlämningar

Under patientens tid i cancervården förekommer ofta överlämningar mellan olika vårdgivare. För att skapa en sammanhållen vårdkedja för patienten och de närstående ska alla överlämningar vara ”aktiva”.

Aktiv överlämning innebär att den som har ansvaret för patienten tar kontakt, muntligt och skriftligt, med nästa instans. Den som aktivt har överlämnat har fortsatt ansvar till dess att mottagande instans bekräftat att de tagit kontakt med patienten. Uppstartade åtgärder och insatser inom omvårdnad, palliation och cancerrehabilitering ska följas upp, utvärderas och dokumenteras i Min vårdplan.



14.4 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. God omvårdnad innebär delaktighet, kontinuitet, integritet och självbestämmande [368]. De delarna kan ses som värdeskapande egenskaper i omvårdnad, som främjar människans välbefinnande och hälsa samt utgör kvalitetsindikatorer för god vård.

Hur en bekräftande omvårdnad kan utformas i praktiken är beroende av den enskilda patienten samt av personalen och personalens förutsättningar att ge bekräftande omvårdnad. Patienten blir bekräftad som person i mötet med personalen och positiva aspekter stärks vilket medför trygghet. En accepterande dialog och att visa omsorg om personens livssituation kan stärka patientens egna resurser och insikter [415].

Den bekräftande omvårdnaden bör finnas med i hela vårdkedjan. Lindring av fysiska symtom, psykosocialt stöd samt kommunikation och information är av vikt både under utredningstiden, inför och under eventuell botande behandling och i palliativt skede av sjukdomen [416-418]. Var i sjukdomen patienten befinner sig har stor betydelse för valet av insatser.

14.5 Cancerrehabilitering

Cancerrehabilitering syftar till att förebygga och reducera de fysiska, psykiska, sociala och existentiella följderna av en cancersjukdom och dess behandling. Insatserna ska ge patienten och de närstående stöd och förutsättningar att leva ett så bra liv som möjligt. Se [Nationellt vårdprogram cancerrehabilitering](#).

14.5.1 Återkommande behovsbedömning för patienter och närstående

Cancerrehabilitering är aktuellt under hela processen från misstanke om cancersjukdom och framåt. Behovet av rehabilitering ska därför bedömas återkommande. Patienten och de närstående ska återkommande få information om och stöd i grundläggande rehabilitering och egenvård: I patientens skriftliga vårdplan, Min vårdplan, ska cancerrehabilitering ingå. Vissa rehabiliteringsbehov, till exempel lymfödem, kan kräva behandling livet ut.

Såväl patienter som närstående kan omfattas av rehabiliteringsinsatser. Närstående kan vara exempelvis partner, barn, förälder, syskon eller annan

person som patienten anser sig ha nära relation till. Hälso- och sjukvården har skyldighet att ge information och stöd till barn som anhöriga enligt 5 kap. 7 § hälso- och sjukvårdslagen ([2017:30](#)).

14.5.2 Grundläggande och specialiserad rehabilitering

Det team som ansvarar för patientens cancervård ska göra grundläggande behovsbedömningar och ge grundläggande insatser inom cancerrehabilitering. Vid mer avancerade behov ska patienten alltid erbjudas insatser från professioner med specialkompetens inom rehabilitering, exempelvis kurator, fysioterapeut, psykolog, arbetsterapeut och dietist. Även andra professioner som sjuksköterska, läkare och tandläkare kan arbeta specialiserat med cancerrehabilitering.

14.6 Att främja hälsorelaterad livskvalitet genom symtomlindring

14.6.1 Hälsorelaterad livskvalitet

Att främja hälsorelaterade livskvalitet och ge god symtomlindring är betydelsefullt i omvårdnaden av personer med HCC [[419](#)]. Genom preventiv och effektiv symtomlindring kan patienternas livskvalitet öka [[418](#), [420](#)]. Tvärprofessionellt teamarbete kan stärka ett aktivt omhändertagande av både allmänna cancerrelaterade symtom, och leversviktsrelaterade symtom som ascites (se avsnitt [13.1.3 Ascites](#)) och encefalopati (se avsnitt [13.1.4 Leverencefalopati](#)).

Det är vanligt att sjukdomen och symtom relaterat till behandlingar kan medföra både fysisk och psykisk belastning. Patienter med nedsatt psykiskt välbefinnande innan behandlingar påbörjas kan behöva extra psykologiskt stöd under hela behandlingsprocessen [[417](#), [421](#)]. Oro och ångest kan påverka patienten fysiskt, psykiskt, socialt och existentiellt. Oro kan ta mycket energi, och det kan också förvärra upplevelsen av smärta. Psykiskt kan oro och ångest ge kognitiva nedsättningar i form av koncentrationssvårigheter och känslomässig påverkan. Det är viktigt att tidigt uppmärksamma symtom för optimalt och individualiserat stöd för patienten, men även för närstående [[420](#), [422](#), [423](#)]. Hälsorelaterad livskvalitet har visat sig vara en prognostisk faktor avseende överlevnad hos patienter med HCC [[424](#)], och näringsstatus (se avsnitt [13.2 Nutrition](#)) är av stor betydelse att kontrollera [[425](#), [426](#)].



14.6.2 Bedöma hälsorelaterad livskvalitet och symtom under sjukdomsförloppet

Genom att bedöma hälsorelaterad livskvalitet vid HCC kan fysiska, psykiska, sociala och existentiella behov identifieras och tillgodoses. Genom att förebygga, tidigt upptäcka och behandla olika symtom ges både patienten och de närstående möjlighet till så god livskvalitet som möjligt. Symtom relaterade till bakomliggande leversjukdom och behandlingar är också viktigt att bedöma.

Det finns flera vedertagna testade frågeformulär för att skatta och bedöma hälsorelaterad livskvalitet hos personer med cancer. Exempel på frågeformulär är EORTC QLQ-30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire) och FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy-General), och båda dessa har sjukdomsspecifika moduler för HCC för att bedöma specifika symtom. De sjukdomsspecifika modulerna för HCC är EORTC QLQ-HCC18 och FACT-Hep [\[427-429\]](#).

Regelbundna mätningar kan vara till stor hjälp för att vägleda vårdpersonal att utvärdera behandlingar, individualisera vården och skapa möjlighet att mäta och åtgärda symtom. Resultaten från mätningarna kan hjälpa vårdpersonalen att få en bild av vilka symtom patienten upplever som besvärande och på så vis ge ett mer effektivt omhändertagande [\[430\]](#). Det kan vara av värde att använda validerade symptomskattningsinstrument. Flertalet symtom går att gradera utifrån NRS-skala (Numeric Rating Scale) 0–10.

I kommande avsnitt beskrivs några av de symtom som är vanligt förekommande vid HCC [\[415, 431\]](#).

14.7 Fatigue

Cancerrelaterad fatigue definieras som en abnorm trötthet – en påfrestande, ihållande, subjektiv känsla av fysisk, psykisk, känslomässig och kognitiv trötthet eller utmattning. Många patienter beskriver denna trötthet som en total brist på energi som gör sig påmind även om man inte anstränger sig. Fatigue står inte i relation till utförda aktiviteter och påverkar det dagliga livet [\[432, 433\]](#). Fatigue är ett vanligt symtom vid HCC och påverkar livskvaliteten på ett negativt sätt och kan leda till, eller förvärra, nedstämdhet, oro och stress. Fatigue kan relateras till både cancersjukdomen i sig och behandlingar, men kan också bero på anemi, depression, smärta, hyponatremi, malnutriton, ångest, krisreaktion och inaktivitet. Patienter som drabbas av fatigue tenderar ofta att gradvis anpassa sig till tröttheten genom att minska på aktiviteter som de vanligtvis ägnar sig åt.

14.7.1 Bedöma och behandla fatigue

Det finns ett flertal mätinstrument för att bedöma cancerrelaterad fatigue. Det är oftast svårt att hitta en enda tydlig orsak till patientens trötthet.

Behandlingsstrategierna kan vara både farmakologiska och icke-farmakologiska och patienter bör få information om fatigue [434, 435]. Fysisk aktivitet kan ha positiv effekt på hälsorelaterad livskvalitet och fatigue vid cancersjukdom, och kan därför vara en viktig del av rehabiliteringen [436]. Psykologiska omvårdnadsinsatser kan minska cancerrelaterad fatigue genom att stärka patienternas copingförmåga. Det kan ha en signifikant påverkan på oro, ångest, sömn och fysisk förmåga [430].

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. Stresshantering och avslappningstekniker kan vara betydelsefullt. Patienten kan även behöva 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. Om patienten uppvisar tecken på kognitiv påverkan, bör förekomst av leverencefalopati övervägas och utifrån patientens individuella situation eventuellt utredas och behandlas. Inom palliativ vård har fatigue ofta behandlats med kortikosteroider. Evidensen för detta är dock svag [413].

14.8 Smärta

Buksmärta är vanligt vid levercellscancer [419, 437]. Leverparenkymet innehåller inga smärtreceptorer i sig, men de omgivande hinnorna har rikligt med receptorer, och smärta kan därför komma från påverkan på leverkapsel, gallvägar eller kringliggande strukturer. Smärta uppstår först då tumören ökar i storlek [437]. Smärtan beskrivs som diffus, djup och molande och kan åtföljas av till exempel illamående och svettningar. Smärtan kan även kännas i höger skuldra och kallas då referred pain [437]. Ibland kan svårt illamående vara tecken på smärta [419, 438]. Det finns en koppling mellan fysisk smärta, ångest och nedstämdhet. Fysiskt obehag, psykiskt lidande samt sociala och existentiella faktorer kan förstärka smärtupplevelsen. Smärttillståndet ändras ofta också över tid beroende på behandlingen och sjukdomens utveckling.



14.8.1 Bedöma och behandla smärta

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 [439].

För att kunna erbjuda rätt behandling mot smärtan och ta reda på orsaken till den är det viktigt att göra en smärtanalys. Det är också viktigt att i dialog med patienten kartlägga smärtan även utifrån psykologiskt, socialt och existentiellt perspektiv.

Det finns ett flertal mätinstrument för att bedöma smärta. Visuellt 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 smärtformulär med smärtschablon, som till exempel Brief Pain Inventory (BPI).

Smärtbehandling ska alltid ses i ett helhetsperspektiv. Det är viktigt att identifiera var i sjukdomsförloppet patienten befinner sig för att kunna föra en dialog om målsättningen med vård och behandling, och för att kunna erbjuda adekvat smärt- och symtomlindring på rätt vårdnivå. Både farmakologisk och icke-farmakologisk behandling kan vara aktuellt för effektiv smärtlindring.

NCCN (National Cancer Comprehensive Care Network) har tagit fram kliniska riktlinjer för olika analgetika vid HCC och förslag på modifiering av doser hos patienter med levercirros [438]. Se [Nationellt vårdprogram för levercirros](#).

Som underhållsbehandling mot smärta rekommenderas morfin eller motsvarande potenta opioider. Om leverfunktionen är påverkad bör man reducera dosen.

Paracetamol kan användas vid kortvarig eller intermittent smärta. Vid dekompenenserad cirros rekommenderas i [Nationellt vårdprogram för levercirros](#) avsnitt 16.4.2.1 reducerad dos, det vill säga max 2 g/dygn.

Portal hypertension eller dekompenenserad cirros är en kontraindikation för ASA, NSAID och cox-hämmare. Cox-hämmare kan endast användas hos patienter med normal leverfunktion, men underhållsbehandling under längre tid ska undvikas med hänsyn till blödningsrisk samt risken för njursvikt.

Kodein och tramadol har sämre effekt och mer biverkningar.

Om patienten har leversvullnad med påverkan på leverkapseln kan man använda kortikosteroider i avsvällande syfte, förslagsvis initialt 4 mg Betapred dagligen (per oralt alternativt parenteralt). Nedtrappning bör ske om behandlingen pågår längre än 14 dagar [[440](#), [441](#)].



KAPITEL 15

Egenvård

Sammanfattning och rekommendationer

- Betydelsen av egenvård och livsstilsfaktorer bör diskuteras med patienten, och anpassas till den enskilda individen.
- Personer med cancer bör rekommenderas aerob och muskelstärkande fysisk aktivitet för att minska fatigue, förbättra funktionsförmåga och öka sin hälsorelaterade livskvalitet. Evidensgrad: (++++).

15.1 Levnadsvanor och fysisk aktivitet

Patientens levnadsvanor (tobaksbruk, alkoholbruk, fysisk aktivitet och matvanor) samt nutritionstatus bör identifieras och bedömas regelbundet från diagnosbeskedet till uppföljning.

I bedömningen bör ingå om patientens ohälsosamma levnadsvanor har betydelse för behandlingen, exempelvis negativ effekt eller interaktion med medicinsk eller kirurgisk behandling. I bedömningen bör också ingå om stöd att förändra levnadsvanorna bör utgöra en del av behandlingen och rehabiliteringen samt om levnadsvanorna innebär en risk för återinsjuknande eller insjuknande i andra sjukdomar.

Patientens levnadsvanor samt åtgärder vid ohälsosamma levnadsvanor bör dokumenteras i patientens journal enligt gällande rutin för dokumentation av levnadsvanor i respektive region.

Se även [Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering](#) samt [Nationellt vårdprogram vid ohälsosamma levnadsvanor](#).

Fysisk aktivitet har även visat sig medföra minskad risk att drabbas av HCC, och kan med fördel rekommenderas till patienter med risk för primär levercancer [442].

Studier har visat att fysisk aktivitet vid HCC samt cancersjukdom generellt kan medföra positiva effekter på muskelstyrka, kondition, livskvalitet och trötthet [436, 443-449]. Personer med HCC 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.

15.2 Komplementär och alternativ medicin

Kontaktsjuksköterskan bör informera patienten om att komplementär och alternativ medicin (KAM) kan påverka effekterna av cancerläkemedel [450]. RCC har tagit fram en praktisk guide att använda som stöd vid samtal om KAM: [Om du funderar på komplementär och alternativ medicin](#).

Patienter med HCC har ofta en underliggande leversjukdom och ibland nedsatt leverfunktion.

Vid levercirros bör patienterna avrådas från komplementär behandling med naturläkemedel eller kosttillskott då det finns risk för leverpåverkan av flera preparat varav många är okända.

15.3 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 [451]. Konsumtion av >20 gram alkohol/dag (motsvarande >10 standardglas/vecka) har i en japansk studie visats försämra prognosen för patienter med HCC [452]. Rökning har bland annat associerats med ökad risk för kolangit efter levertransplantation [453]. Generellt kan man därför rekommendera patienten rökstopp och att avstå från alkohol inför leverkirurgi, samt postoperativt efter behandling av tidig HCC.

För transplantation är fortsatt alkoholbruk en tydlig kontraindikation. Värdering vid beroendeklinik och monitorering av alkoholabstinens under en längre tid med B-peth ingår i utredningen inför transplantation.

För andra behandlingsformer kan alkoholens negativa effekt på leverfunktionen vara en begränsande faktor och alkoholabstinens under en tid kan ibland ge en så pass förbättring att behandling möjliggörs. Dock är alkoholbruk i sig inte en kontraindikation för annan antitumoral behandling och bör inte heller exkludera patienten från andra adekvata palliativa vårdinsatser.



KAPITEL 16

Palliativ vård och insatser

Rekommendationer

- När det är tydligt att sjukdomen inte går att bota ska patientens erbjudas samtal där innehållet i den fortsatta vården diskuteras utifrån patientens tillstånd, behov och önskemål (samtal vid allvarlig sjukdom).
- När det är tydligt att livsförlängande åtgärder inte är möjligt görs en brytpunktsbedömning av ansvarig läkare. Patienten bör erbjudas samtal med information om sjukdomens allvar och prognos, återigen utifrån patientens tillstånd, behov och önskemål om information (brytpunktssamtal).

I nedanstående text beskrivs översiktligt palliativ vård och insatser. För mer fördjupad kunskap hänvisas till [Nationellt vårdprogram palliativ vård](#).

En stor andel av patienter med primär levercancer har en icke botbar sjukdom på grund av avancerad tumörsjukdom eller ett allmäntillstånd som inte medger kurativt syftande behandling. Brytpunktsamtal bör genomföras när patienten går in i en palliativ fas men kan ofta behöva upprepas. Allmän information om brytpunktssamtal finns i [Nationellt vårdprogram palliativ vård](#). På RCC:s webbplats finns också en bra introduktionsfilm, se [Implementeringsstöd till Nationellt vårdprogram palliativ vård](#).

Symtomlindrande potentiellt livsförlängande behandling kan vara aktuell under perioder. Ett palliativt förhållningssätt bör tillämpas. Det innebär att patienten bör bedömas utifrån ett helhetsperspektiv som omfattar fysiska, psykiska, sociala och existentiella perspektiv. Hela vårdteamet runt patienten bör aktiveras i vården. Den palliativmedicinska behandlingen syftar till att patienten ska få leva så bra som möjligt under den tid som återstår. Den palliativmedicinska behandlingen kan genomföras självständigt eller parallellt med annan tumörinriktad behandling. Det är viktigt att den palliativa vården är integrerad med den övriga vården genom hela vårdförloppet. Symtomatisk behandling mot smärta, illamående, oro/ångest prioriteras, liksom samtal. Patienten bör erbjudas delaktighet i planering och genomförande av aktuella

behandlingar. ”Vad är viktigt för dig? Vilka är dina önskemål?” är centrala frågor att ställa.

För närstående är sjukdomstiden ofta en påfrestande period med rollförändringar och svårigheter att stödja den sjuka. 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. Barn som är närstående ska alltid uppmärksammas. För ytterligare information hänvisas till [Nationellt vårdprogram cancerrehabilitering](#).

Den palliativa vården behöver planeras, och flera vårdgivare som primärvård, kommunal sjukvård eller ett specialiserat palliativt team kan kopplas in. Komplexiteten i patientens och de närståendes behov styr om teamen runt patienten behöver kompletteras med specialiserad palliativmedicinsk kompetens. Det kan handla om punktinsatser av ett palliativt konsult- eller rådgivningsteam eller remittering till specialiserad hemsjukvård, hospice eller specialiserad palliativ slutenvårdsenhet. Under hela denna tid ska alla insatser utvärderas och följas upp på ett planerat sätt. Se vidare [Personcentrerat och sammanhållet vårdförlopp - palliativ vård](#).

Vid HCC finns särskilda överväganden att göra vid planering och genomförande av symtomlindrande behandling se kapitel [14 Omvårdnad och rehabilitering](#) och kapitel [16 Palliativ vård och insatser](#). Såväl eventuell leversjukdom som den aktuella tumörsjukdomen kan innebära påverkad leverfunktion, vilket måste tas hänsyn till vid val och dosering av läkemedel.

16.1 Nutritionsbehandling vid palliativ vård

Nutritionsbehandling kan innefatta insatser både för att minska ätsvårigheter och stress relaterat till ätande samt att tillgodose energi- och näringsbehov (se avsnitt [13.2 Nutrition](#)). Vid ett palliativt skede behöver flera aspekter beaktas i relation till nutritionsbehandling: förståelse av sjukdomen, förberedelse för livets slut och existentiella aspekter. I första hand bör dessa överväganden diskuteras och konsekvenserna bör stödjas av ett multiprofessionellt team inom nutrition, onkologi och palliativ vård. Kortison kan stimulera aptiten, möjligen ge lite mer ork och öka välbefinnandet. Det kan ges i kortare kurer eller i en låg underhållsdos efter en kortare högdosbehandling. Beakta dock kortisonets biverkningar och anpassa dosen efter den förväntade överlevnaden [\[413\]](#).



Vid sent palliativt skede minskar betydelsen av nutritionsbehandling då kroppen inte kan tillgodogöra sig mat och vätska på samma sätt och det är förväntat att patienten kommer att äta mindre. Behandling med intravenös näring och sondmat bör då avslutas.

16.2 Symtom i sen palliativ fas

För generell symtomlindring hänvisas till [Nationellt vårdprogram palliativ vård](#).

Avseende smärtbehandling vid HCC bör hänsyn tas till leverfunktion, se avsnitt [14.8 Smärta](#).

Vid HCC förekommer även ett antal symtom som är mer kopplade till cirros, se kapitel [13 Understödjande vård](#).

Patienter i sen palliativ fas av cancer är som regel märkta av sjukdomen med mer eller mindre uttalad avmagring, svullnad av armar och ben och nedsatt muskelkraft. I detta skede av sjukdomen är lindring av symtomen och god omvårdnad samt stöd till de närstående av högsta prioritet. Patienten är till största delen sängliggande, med begränsad ork och kanske inte helt orienterad. Vid vård i livets slut ska samtal vid allvarlig sjukdom genomföras för att få en samstämmighet mellan patienten, de närstående och vårdpersonalen om vad som kan förväntas och var vården ska beredas. Samtalet ska kommuniceras tydligt till patient och närstående samt journaldokumenteras.

Vid behov saneras läkemedelslistor, och onödiga kontroller som ej behövs för symtomlindring tas bort. Smärtlindring och annan symtomlindring kan behövas ges som subkutana injektioner och ska vara ordinerad för att ges vid behov.

Angående symtomlindring i livets slut kan poängteras att parenteral tillförsel av läkemedel ofta kan behövas tidigare i förloppet än bara den absolut sista tiden.

KAPITEL 17

Uppföljning

Rekommendationer

- Förutsatt att ytterligare behandling bedöms genomförbar utifrån patientens tillstånd bör aktiv HCC-behandling följas upp för ökad långtidsöverlevnad. Evidensgrad: (++).
- Radiologisk uppföljning efter kurativt syftande behandling rekommenderas var 6:e månad under 5 år efter behandling. Evidensgrad: (++).
- Efter ablation är risken för tidiga lokala återfall högre än efter resektion, varför tätare uppföljning under första året efter ablation kan övervägas. Evidensgrad: (+).
- Om kriterier för HCC-övervakning vid leversjukdom (surveillance) uppfylls, ska sådan fortsätta tills vidare (det vill säga längre än 5 år). Evidensgrad: (+).
- För radiologisk uppföljning efter LTx rekommenderas DT torax och flerfas CT buk var 6:e månad i 3 år, därefter år 4 och 5 efter LTx.

17.1 Mål med uppföljningen

Uppföljningen har två huvudsakliga syften: Att upptäcka återfall tidigt samt att följa patientens behov av rehabilitering. Utöver detta kan uppföljningen användas för att samla underlag för forskning och förbättringsarbete.

Radiologisk uppföljning efter resektion, ablation eller transplantation, men även efter kemoembolisering, är motiverat om funktionsstatus och leverfunktion tillåter förnyad behandling i händelse av tumöråterfall, se kapitel [12 Behandling av återfall](#).

Övergången från aktiv behandling till uppföljning ska vara väl definierad och markeras med ett eller flera samtal där patienten får en individuellt anpassad uppföljningsplan.

- en uppdaterad behovsbedömning och plan för rehabilitering
- en uppdaterad behovsbedömning för stöd vid ohälsosamma levnadsvanor



- en översikt över de kommande årens återfallskontroller inkl. datum för den första kontrollen alternativt ett tydliggörande av när och hur patienten kommer att få tid till den
- en tydlig ansvarsfördelning som tydliggör vem som ansvarar för till exempel sjukskrivning, förskrivning av hjälpmedel och liknande och där även patientens eget ansvar framgår.

17.2 Förnyad behovsbedömning för rehabilitering och levnadsvanor

En förnyad behovsbedömning för rehabilitering ska göras vid övergången från behandling till uppföljning. Bedömningen ska göras enligt [Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering](#), vilket bland annat innebär användning av validerade bedömningsinstrument och en dokumenterad rehabiliteringsplan.

Vid bedömningen ska följande klargöras:

- målet med rehabiliteringen
- planerade insatser och vem som är ansvarig för att insatserna genomförs
- patientens eget ansvar för rehabiliteringen inklusive egenvårdsråd
- vart patienten kan vända sig vid frågor eller nya behov
- nästa avstämning

Patientgruppen med cirros bör följas vid en enhet med medicinsk hepatologisk kompetens, medan ansvaret för uppföljning av patienter utan cirros ofta faller på kirurgiska enheter (se avsnitt [17.6 Ansvar](#)). En förnyad bedömning av patientens levnadsvanor (se kapitel [15 Egenvård](#)) och eventuellt behov av fortsatt stöd bör göras efter avslutad behandling. Vid bedömningen ska följande klargöras:

- Har patienten en eller flera ohälsosamma levnadsvanor?
- Föreligger risk för undernäring eller nedsatt fysisk förmåga?
- Patientens motivation och förmåga att förändra.

I det fall patienten har en eller flera ohälsosamma levnadsvanor ska stöd erbjuda enligt lokala rutiner. Patienten ska få information om vart hen kan vända sig vid frågor.

17.3 Självrapportering av symtom

Patienten bör uppmanas att vara uppmärksam på följande symtom och höra av sig till kontaktsjuksköterskan om de inträffar:

- fatigue
- vikt förlust, aptitlöshet, illamående
- feber utan orsak
- ikterus och klåda
- ascites, benödem och mag-/tarmblödning som är leversviktssymtom

17.4 Kontroll av återfall

Radiologisk uppföljning görs förutsatt att funktionsstatus och underliggande leverfunktion ger utrymme för förnyad antitumoral behandling. Förutom DT eller MRT med intravenös kontrast i flera faser kontrolleras även AFP.

Radiologiska synpunkter på metod och tolkning av röntgenfynd diskuteras i avsnitt [8.2.5 Radiologisk bedömning av behandlingsrespons vid HCC](#).

17.5 Förslag till uppföljningsschema efter HCC-behandling

Tabell 10. Förslag till uppföljningsintervall

Intervall	Efter ablation	Efter resektion	Efter transplantation
3 månader (år 1)	DT/MRT lever	-	Klinisk tx-kontroll
6 månader (år 1)	DT/MRT lever	DT/MRT lever	DT/MRT lever DT torax
9 månader (år 1)	Ev DT/MRT lever	-	-
12 månader (år 1)	DT/MRT lever	DT/MRT lever	DT/MRT lever DT torax
18 månader (år 2)	DT/MRT lever	DT/MRT lever	DT/MRT lever
24 månader (år 2)	DT/MRT lever	DT/MRT lever	DT/MRT lever DT torax

30 månader (år 3)	DT/MRT lever*	DT/MRT lever*	DT/MRT lever
36 månader (år 3)	DT/MRT lever*	DT/MRT lever*	DT/MRT lever DT torax
42 månader (år 4)	DT/MRT lever*	DT/MRT lever*	
48 månader (år 4)	DT/MRT lever*	DT/MRT lever*	DT/MRT lever DT torax
54 månader (år 5)	DT/MRT lever*	DT/MRT lever*	
60 månader (år 5)	DT/MRT lever*	DT/MRT lever*	DT/MRT lever DT torax

* Vid underliggande leversjukdom återgång till vanlig HCC-övervakning i kapitel [5 Screening för HCC – övervakning \(surveillance\) av riskgrupper](#).

17.6 Ansvar

Efter genomförd kurativ behandling (ablation, kirurgi, transplantation) ska patienten följas på sin hemort. Regionala rutiner avgör kliniktillhörighet. Överlämningar mellan behandlande klinik och hemortsklinik ska vara aktiva, så att patienterna alltid vet vem de ska kontakta vid behov och vem som ansvarar för vidare uppföljning läs mer i avsnitt [14.3 Aktiva överlämningar](#). Kontaktsjuksköterska ansvarar för behovsbedömningen. Ansvaret för sjukskrivningar och receptförskrivning ligger på ansvarig läkare.

17.7 Avslut av uppföljning

När uppföljningen avslutas ska den behandlande enheten ha ett avslutande samtal med patienten. Samtalet bör följa det [Nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#) och dokumenteras. Det bör framgå vart patienten ska vända sig med nya behov.

17.8 Livslång symptomkontroll efter avslutad uppföljning

Överlämning till primärvården bör vara aktiv, vilket innebär att den som har ansvaret för patienten tar kontakt, muntligt och skriftligt, med nästa instans. Se även avsnitt [14.3 Aktiva överlämningar](#). Den som aktivt överlämnat har

fortsatt ansvar till dess att mottagande instans bekräftat att kontakt har tagits med patienten. För övrig uppföljning efter transplantation, se nationellt vårdprogram för levertransplantation [454].

17.9 Bakgrund och evidensläge

HCC-uppföljning efter kurativa behandlingar syftar till att upptäcka återfall i ett behandlingsbart skede. Evidens saknas avseende hur långa uppföljningsintervallerna bör vara. 6 månaders intervaller har dock använts i Sverige under lång tid vid uppföljning efter både resektion och transplantation samt vid primär HCC-övervakning. Med tanke på ökad risk för tidigt lokalåterfall har tätare uppföljning förespråkats första året efter ablation. Då intrahepatiska återfall är vanligast efter ablation/resektion [374] i kombination med att det i princip bara är dessa som går att behandla kurativt motiverar det uppföljning med fokus på enbart levern. För ablations- och resektionspatienter med kvarvarande underliggande leversjukdom tillämpas långsiktigt samma kriterier för uppföljning efter ingrepp som för primär HCC-övervakning.

Förespråkare av mer intensiv uppföljning efter LTx har beskrivit att sådan kan ge ökad chans till kurativt syftande behandling av HCC-återfall efter LTx [455]. Att även singulära extrahepatisk återfall efter LTx kan bli föremål för kirurgi motiverar utvidgad radiologi med DT torax. Utifrån tidfördelningen av återfallen och förväntad tumördubblingstid för HCC på 3–4 månader [456] rekommenderas att alla patienter med HCC-diagnos vid LTx inkluderas i surveillance -med DT torax och flerfas DT buk var 6:e månad i 3 år, sedan efter 4 och 5 år. Därefter avslutas uppföljningen efter LTx. Stratifierat uppföljningsintervall enligt prognostiska faktorer har föreslagits, men kräver ytterligare validering i nya studier [386, 457-460].



KAPITEL 18

Nivåstrukturering

Nivåstruktureringen beskriver vilka vårdnivåer som ansvarar för HCC-övervakning, tidig diagnostik, behandlingskvalitet, strukturerad uppföljning av patienter, utvärdering av verksamheten samt patientsäkerhet, men även ekonomi, bekvämlighet och regionala hänsyn.

Fyra olika vårdnivåer som ansvarar för patienter med HCC har identifierats:

- **Vårdcentraler, närsjukhus, palliativ vård**

Regional primärvård (vård-/hälsocentraler och rehabiliteringsenheter) och kommunal primärvård (hemsjukvård, LSS-insatser, med flera). Kan medverka i utredning och HCC-övervakning. Ger symtomlindrande behandling. Kommunikerar med annan vårdnivå.

- **Länssjukhus och länsdelssjukhus**

Ansvarar för screening och HCC-övervakning av definierade målgrupper. Genomför utredning, även inför ställningstagande till transplantation. Ansvarar för att remiss skickas till levercentrum och deltar vid regional multidisciplinär konferens. Följer upp efter kurativt syftande behandling.

- **Levercentrum** (Göteborg, Linköping, Lund, Stockholm, Umeå, Uppsala)

Ansvarar för specialistkompetens inom behandling av levertumörsjukdomar: hepatologisk, onkologisk, leverkirurgisk, diagnostisk och interventionell. Har ett regionalt medicinskt samordningsansvar för genomförande av regional hepatobiliär MDK, samt för att få en vårdkedja som möjliggör deltagande i studier, behandling med nya preparat, samordning och utveckling. Samarbetar med transplantationscentrum och ansvarar för genomförande av eventuell tumörbehandling inför levertransplantation.

- **Transplantationscentrum** (Karolinska Huddinge och Sahlgrenska)

Ansvarar för transplantations-MDK som levercentrum, länssjukhus eller länsdelssjukhus kan remittera till. Ansvarar också för bedömning och rekommendationer avseende eventuell tumörbehandling inför levertransplantation.

KAPITEL 19

Uppföljning av cancervården

19.1 SweLiv

Registrering till kvalitetsregister för SweLiv förutsätter att patienten har fått information om registreringen. Patientinformationen kan utformas på olika sätt. Patienten kan till exempel få information i sin kallelse eller av den personal hen möter. Det är vårdgivarens ansvar att informera patienten och det är vårdgivaren som ska stå som avsändare. Vårdgivare som använder den patientinformation som finns att ladda ner på cancercentrum.se uppfyller informationsplikten. Mallarna finns under respektive diagnos, se [SweLiv](https://SweLiv.se).

19.2 Cancerregistret

Det svenska cancerregistret startade redan 1958. Registret ger underlag för såväl planering och utvärdering av sjukvård som forskning.

Cancerregistret är inrättat enligt lag, och samtliga vårdgivare är skyldiga att rapportera till registret (se Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd HSLF-FS 2016:7 och HSLF-FS 2023:36). I föreskrifterna beskrivs vilka tumörtillstånd som ska rapporteras. Trots registrets namn omfattar det även förstadier till cancer, misstänkta cancerfall och vissa godartade tumörformer.

Canceranmälan ska skickas till Regionalt cancercentrum (RCC) i respektive sjukvårdsregion så snart diagnosen är ställd och uppgifterna för en anmälan finns tillgängliga. RCC kodar och vidarebefordrar uppgifterna till Socialstyrelsen.

För ytterligare information, se sidan [Cancerregistret på cancercentrum.se](https://cancercentrum.se/cancerregistret).

Vid HCC-diagnos bör registrering i SweLiv alltid göras, och separat anmälan till cancerregistret behövs då inte.



KAPITEL 20

Kvalitetsindikatorer och målnivåer

Täckningsgrad

Mått: Andel som finns registrerade i SweLiv i jämförelse med fall som anmälts till cancerregistret. Måltal: > 95 % täckningsgrad för föregående år i årsrapport från SweLiv.

Överlevnad

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

Måltal: Ettårsöverlevnad överstigande 50 % efter diagnos för aktivt palliativt behandlade. Femårsöverlevnad efter diagnos > 25 % för hela gruppen av HCC, och > 40 % för den sammanlagda gruppen som behandlats med leverresektion, ablation, samt transplantation.

Andel HCC, detekterad vid HCC-övervakning, som genomgått ablation, resektion eller transplantation.

Mått: Andel av HCC- patienter som upptäckts vid HCC-övervakning, och som genomgått behandling med resektion, ablation eller transplantation.

Måltal: 70 % av HCC som upptäckts vid HCC-övervakning ska vara möjlig att planera för kurativ syftande behandling.

Kommentar: Syftet med övervakningen är att detektera tumör i ett tidigt skede, och därmed kunna erbjuda kurativt syftande behandling. En hög andel kurativt behandlade tumörer, av de upptäckta vid HCC-övervakning, förutsätter hög kvalitet i organisationen som ansvarar för övervakningen.

KAPITEL 21

Referenser

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
2. Vaz J, Strömberg U, Midlöv P, Eriksson B, Buchebner D, Hagström H. Unrecognized liver cirrhosis is common and associated with worse survival in hepatocellular carcinoma: A nationwide cohort study of 3473 patients. *Journal of internal medicine.* 2023;293(2):184-99.
3. Vogel A, Meyer T, Sapisochin G, Salem R, Saborowski A. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2022;400(10360):1345-62.
4. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology.* 2023;78(6):1966-86.
5. Seto WK, Lo YR, Pawlotsky JM, Yuen MF. Chronic hepatitis B virus infection. *Lancet.* 2018;392(10161):2313-24.
6. Spearman CW, Dusheiko GM, Hellard M, Sonderup M. Hepatitis C. *Lancet.* 2019;394(10207):1451-66.
7. Tan DJH, Ng CH, Lin SY, Pan XH, Tay P, Lim WH, et al. Clinical characteristics, surveillance, treatment allocation, and outcomes of non-alcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2022;23(4):521-30.
8. Lissing M, Vassiliou D, Floderus Y, Harper P, Bottai M, Kotopoulou M, et al. Risk of primary liver cancer in acute hepatic porphyria patients: A matched cohort study of 1244 individuals. *Journal of internal medicine.* 2022;291(6):824-36.
9. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res.* 2014;74(11):2913-21.
10. Vaz J, Midlöv P, Eilard MS, Eriksson B, Buchebner D, Strömberg U. Targeting population groups with heavier burden of hepatocellular carcinoma incidence: A nationwide descriptive epidemiological study in Sweden. *International journal of cancer Journal international du cancer.* 2022;151(2):229-39.
11. McGlynn KA, Petrick JL, El-Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology.* 2021;73 Suppl 1(Suppl 1):4-13.
12. Nasr P, von Seth E, Mayerhofer R, Ndegwa N, Ludvigsson JF, Hagström H. Incidence, prevalence and mortality of chronic liver diseases in Sweden between 2005 and 2019. *Eur J Epidemiol.* 2023;38(9):973-84.

13. Runggay H, Arnold M, Ferlay J, Lesi O, Cabasag CJ, Vignat J, et al. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040. *J Hepatol.* 2022;77(6):1598-606.
14. Cancercentrum. cancerdiagnoser/lever-och-galla/kvalitetsregister 2023 [Available from: <https://cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/lever-och-galla/kvalitetsregister/>].
15. Bengtsson B, Widman L, Wahlin S, Stål P, Björkström NK, Hagström H. The risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis differs by etiology, age and sex: A Swedish nationwide population-based cohort study. *United European Gastroenterol J.* 2022;10(5):465-76.
16. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol.* 2022;76(3):681-93.
17. Norén S, Bengtsson B, Hagström H, Ljunggren G, Wahlin S. Hepatocellular carcinoma in Stockholm, Sweden 2003-2018: a population-based cohort study. *Scand J Gastroenterol.* 2022;57(9):1080-8.
18. 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;2(8359):1099-102.
19. 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;1(8635):406-10.
20. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67(2):370-98.
21. Tran TT. Management of hepatitis B in pregnancy: weighing the options. *Cleveland Clinic journal of medicine.* 2009;76 Suppl 3:S25-9.
22. 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. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(19):1348-55.
23. Lim SG, Mohammed R, Yuen MF, Kao JH. Prevention of hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24(8):1352-7.
24. 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;18(5):369-75.
25. Referensgruppen för Antiviral Terapi (RAV). Behandling av hepatit B-virusinfektion hos vuxna och barn –Rekommendation 2019 2019 [Available from: https://www.sls.se/globalassets/rav/rekommendationer/hbv_rekom_mendation_190513.pdf].

26. Kaberg M, Naver G, Hammarberg A, Weiland O. Incidence and spontaneous clearance of hepatitis C virus (HCV) in people who inject drugs at the Stockholm Needle Exchange-Importance for HCV elimination. *Journal of viral hepatitis*. 2018;25(12):1452-61.
27. Platt L, Minozzi S, Reed J, Vickerman P, Hagan H, French C, et al. Needle syringe programmes and opioid substitution therapy for preventing hepatitis C transmission in people who inject drugs. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9:CD012021.
28. Ward Z, Platt L, Sweeney S, Hope VD, Maher L, Hutchinson S, et al. Impact of current and scaled-up levels of hepatitis C prevention and treatment interventions for people who inject drugs in three UK settings-what is required to achieve the WHO's HCV elimination targets? *Addiction (Abingdon, England)*. 2018.
29. Asselah T, Rizzetto M. Hepatitis D Virus Infection. *N Engl J Med*. 2023;389(1):58-70.
30. Referensgruppen för Antiviral Terapi (RAV). Läkemedelsbehandling av hepatit C-virusinfektion hos vuxna och barn 2023 – Behandlingsrekommendation 2023 [Available from: <https://www.sls.se/globalassets/rav/rekommendationer/hcv-rek-230524.pdf>].
31. 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;57(2):230-6.
32. Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, Bollani S, Benvegna L, Mazzella G, et al. Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. *Hepatology*. 2007;45(3):579-87.
33. 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;104(5):1147-58.
34. 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. *J Hepatol*. 2010;52(5):652-7.
35. 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. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(3):280-8, 8 e1.
36. 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;359(23):2429-41.
37. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, di Bisceglie AM, Sterling RK, Curto TM, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk

- factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology*. 2009;136(1):138-48.
38. Ioannou GN, Beste LA, Green PK, Singal AG, Tapper EB, Waljee AK, et al. Increased Risk for Hepatocellular Carcinoma Persists Up to 10 Years After HCV Eradication in Patients With Baseline Cirrhosis or High FIB-4 Scores. *Gastroenterology*. 2019;157(5):1264-78.e4.
 39. Global change in hepatitis C virus prevalence and cascade of care between 2015 and 2020: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(5):396-415.
 40. Global prevalence, cascade of care, and prophylaxis coverage of hepatitis B in 2022: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(10):879-907.
 41. Duberg AS, Lybeck C, Fält A, Montgomery S, Aleman S. Chronic hepatitis B virus infection and the risk of hepatocellular carcinoma by age and country of origin in people living in Sweden: A national register study. *Hepatol Commun*. 2022;6(9):2418-30.
 42. Folkhälsomyndigheten, . Sjukdomsstatistik: Folkhälsomyndigheten; [Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/folkhalsorapportering-statistik/statistikdatabaser-och-visualisering/sjukdomsstatistik/>.
 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.
 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;68(4):322-8.
 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;345(8950):603-7.
 46. Kunskapsstyrning hälso och sjukvård. kunskapsstyrningvard/kunskapsstod/publiceradekunskapsstod/infektionssjukdomar 2023 [Available from: <https://kunskapsstyrningvard.se/kunskapsstyrningvard/kunskapsstod/publiceradekunskapsstod/infektionssjukdomar.56312.html>.
 47. Morgan TR, Mandayam S, Jamal MM. Alcohol and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1):S87-96.
 48. 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*. 2002;36(5):1206-13.
 49. Vandenbulcke H, Moreno C, Colle I, Knebel JF, Francque S, Sersté T, et al. Alcohol intake increases the risk of HCC in hepatitis C virus-related compensated cirrhosis: A prospective study. *J Hepatol*. 2016;65(3):543-51.
 50. Fuster D, Samet JH. Alcohol Use in Patients with Chronic Liver Disease. *N Engl J Med*. 2018;379(13):1251-61.

51. Åberg F, Puukka P, Salomaa V, Männistö S, Lundqvist A, Valsta L, et al. Risks of Light and Moderate Alcohol Use in Fatty Liver Disease: Follow-Up of Population Cohorts. *Hepatology*. 2020;71(3):835-48.
52. Seitz HK, Bataller R, Cortez-Pinto H, Gao B, Gual A, Lackner C, et al. Alcoholic liver disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):16.
53. Alvarez MA, Cirera I, Sola R, Bargallo A, Morillas RM, Planas R. Long-term clinical course of decompensated alcoholic cirrhosis: a prospective study of 165 patients. *Journal of clinical gastroenterology*. 2011;45(10):906-11.
54. Aleksandrova K, Bamia C, Drogan D, Lagiou P, Trichopoulou A, Jenab M, et al. The association of coffee intake with liver cancer risk is mediated by biomarkers of inflammation and hepatocellular injury: data from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(6):1498-508.
55. Bravi F, Bosetti C, Tavani A, Gallus S, La Vecchia C. Coffee reduces risk for hepatocellular carcinoma: an updated meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(11):1413-21 e1.
56. Bravi F, Tavani A, Bosetti C, Boffetta P, La Vecchia C. Coffee and the risk of hepatocellular carcinoma and chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer Prev*. 2017;26(5):368-77.
57. Gelatti U, Covolo L, Franceschini M, Pirali F, Tagger A, Ribero ML, et al. Coffee consumption reduces the risk of hepatocellular carcinoma independently of its aetiology: a case-control study. *J Hepatol*. 2005;42(4):528-34.
58. Inoue M, Yoshimi I, Sobue T, Tsugane S, Group JS. Influence of coffee drinking on subsequent risk of hepatocellular carcinoma: a prospective study in Japan. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(4):293-300.
59. Setiawan VW, Wilkens LR, Lu SC, Hernandez BY, Le Marchand L, Henderson BE. Association of coffee intake with reduced incidence of liver cancer and death from chronic liver disease in the US multiethnic cohort. *Gastroenterology*. 2015;148(1):118-25; quiz e15.
60. Kennedy OJ, Roderick P, Buchanan R, Fallowfield JA, Hayes PC, Parkes J. Systematic review with meta-analysis: coffee consumption and the risk of cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(5):562-74.
61. Fan FS. Coffee reduces the risk of hepatocellular carcinoma probably through inhibition of NLRP3 inflammasome activation by caffeine. *Front Oncol*. 2022;12:1029491.
62. Lee YC, Cohet C, Yang YC, Stayner L, Hashibe M, Straif K. Meta-analysis of epidemiologic studies on cigarette smoking and liver cancer. *Int J Epidemiol*. 2009;38(6):1497-511.
63. Marti-Aguado D, Clemente-Sanchez A, Bataller R. Cigarette smoking and liver diseases. *J Hepatol*. 2022;77(1):191-205.
64. Petrick JL, Campbell PT, Koshiol J, Thistle JE, Andreotti G, Beane-Freeman LE, et al. Tobacco, alcohol use and risk of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma: The Liver Cancer Pooling Project. *Br J Cancer*. 2018;118(7):1005-12.

65. Pearson-Stuttard J, Zhou B, Kontis V, Bentham J, Gunter MJ, Ezzati M. Worldwide burden of cancer attributable to diabetes and high body-mass index: a comparative risk assessment. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(2):95-104.
66. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 2003;348(17):1625-38.
67. Chen Y, Wang X, Wang J, Yan Z, Luo J. Excess body weight and the risk of primary liver cancer: an updated meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer.* 2012;48(14):2137-45.
68. Larsson SC, Wolk A. Overweight, obesity and risk of liver cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Br J Cancer.* 2007;97(7):1005-8.
69. Hagstrom H, Tynelius P, Rasmussen F. High BMI in late adolescence predicts future severe liver disease and hepatocellular carcinoma: a national, population-based cohort study in 1.2 million men. *Gut.* 2018;67(8):1536-42.
70. Katsagoni CN, Georgoulis M, Papatheodoridis GV, Panagiotakos DB, Kontogianni MD. Effects of lifestyle interventions on clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Metabolism.* 2017;68:119-32.
71. Wong VW, Chan RS, Wong GL, Cheung BH, Chu WC, Yeung DK, et al. Community-based lifestyle modification programme for non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *J Hepatol.* 2013;59(3):536-42.
72. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *The New England journal of medicine.* 2010;362(18):1675-85.
73. Centis E, Marzocchi R, Di Domizio S, Ciaravella MF, Marchesini G. The effect of lifestyle changes in non-alcoholic fatty liver disease. *Digestive diseases.* 2010;28(1):267-73.
74. Harrison SA, Bacon BR. Relation of hemochromatosis with hepatocellular carcinoma: epidemiology, natural history, pathophysiology, screening, treatment, and prevention. *Med Clin North Am.* 2005;89(2):391-409.
75. 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;36(6):1063-71.
76. Gisbert JP, Garcia-Buey L, Alonso A, Rubio S, Hernandez A, Pajares JM, et al. Hepatocellular carcinoma risk in patients with porphyria cutanea tarda. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16(7):689-92.
77. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69(1):182-236.
78. Singal AG, Llovet JM, Yarchoan M, Mehta N, Heimbach JK, Dawson LA, et al. AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and

- treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2023;78(6):1922-65.
79. Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, Parikh ND, Marrero JA, Yopp A, et al. Surveillance Imaging and Alpha Fetoprotein for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2018;154(6):1706-18 e1.
 80. 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. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30(1):37-47.
 81. 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;334(11):693-9.
 82. Kim DH, Hong SB, Choi SH, Kim SY, Shim JH, Lee JS, et al. Surveillance failure in ultrasound for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2022;71(1):212-3.
 83. Lencioni R, Crocetti L, Della Pina MC, Cioni D. Guidelines for imaging focal lesions in liver cirrhosis. Expert review of gastroenterology & hepatology. 2008;2(5):697-703.
 84. Lencioni R, Piscaglia F, Bolondi L. Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2008;48(5):848-57.
 85. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2018;391(10127):1301-14.
 86. Pocha C, Dieperink E, McMaken KA, Knott A, Thuras P, Ho SB. Surveillance for hepatocellular cancer with ultrasonography vs. computed tomography -- a randomised study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(3):303-12.
 87. Yoon JH, Lee JM, Lee DH, Joo I, Jeon JH, Ahn SJ, et al. A Comparison of Biannual Two-Phase Low-Dose Liver CT and US for HCC Surveillance in a Group at High Risk of HCC Development. *Liver Cancer*. 2020;9(5):503-17.
 88. 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. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(2):161-7.
 89. Golfieri R, Marini E, Bazzocchi A, Fusco F, Trevisani F, Sama C, et al. Small (≤ 3 cm) hepatocellular carcinoma in cirrhosis: the role of double contrast agents in MR imaging vs. multidetector-row CT. *La Radiologia medica*. 2009;114(8):1239-66.
 90. Bruix J, Colombo M. Hepatocellular carcinoma: current state of the art in diagnosis and treatment. Best practice & research Clinical gastroenterology. 2014;28(5):751.
 91. Liver. EAftSot. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182-236.
 92. 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. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(5):870-7.
93. Kim GA, Seock CH, Park JW, An J, Lee KS, Yang JE, et al. Reappraisal of serum alpha-fetoprotein as a surveillance test for hepatocellular carcinoma during entecavir treatment. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2015;35(1):232-9.
 94. Wong GL, Chan HL, Tse YK, Chan HY, Tse CH, Lo AO, et al. On-treatment alpha-fetoprotein is a specific tumor marker for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B receiving entecavir. *Hepatology*. 2014;59(3):986-95.
 95. Parikh ND, Singal AG, Hutton DW, Tapper EB. Cost-Effectiveness of Hepatocellular Carcinoma Surveillance: An Assessment of Benefits and Harms. *The American journal of gastroenterology*. 2020;115(10):1642-9.
 96. Parikh ND, Tayob N, Singal AG. Blood-based biomarkers for hepatocellular carcinoma screening: Approaching the end of the ultrasound era? *J Hepatol*. 2023;78(1):207-16.
 97. Singal AG, Tayob N, Mehta A, Marrero JA, El-Serag H, Jin Q, et al. GALAD demonstrates high sensitivity for HCC surveillance in a cohort of patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2022;75(3):541-9.
 98. 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;269(5):538-45.
 99. 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*. 1992;16(1):132-7.
 100. Kubota K, Ina H, Okada Y, Irie T. Growth rate of primary single hepatocellular carcinoma: determining optimal screening interval with contrast enhanced computed tomography. *Digestive diseases and sciences*. 2003;48(3):581-6.
 101. 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;29(4):425-9.
 102. 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. *J Hepatol*. 2010;53(2):291-7.
 103. Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H, et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology*. 2011;54(6):1987-97.
 104. Kim HA, Kim KA, Choi JI, Lee JM, Lee CH, Kang TW, et al. Comparison of biannual ultrasonography and annual non-contrast liver magnetic resonance imaging as surveillance tools for hepatocellular

- carcinoma in patients with liver cirrhosis (MAGNUS-HCC): a study protocol. *BMC Cancer*. 2017;17(1):877.
105. Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver D. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*. 2011;53(3):1020-2.
 106. European Association For The Study Of The L, European Organisation For R, Treatment Of C. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012;56(4):908-43.
 107. Brener S. Transient Elastography for Assessment of Liver Fibrosis and Steatosis: An Evidence-Based Analysis. *Ontario health technology assessment series*. 2015;15(18):1-45.
 108. Segna D, Mendoza YP, Lange NF, Rodrigues SG, Berzigotti A. Non-invasive tools for compensated advanced chronic liver disease and portal hypertension after Baveno VII - an update. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2023;55(3):326-35.
 109. Cassinotto C, Lapuyade B, Ait-Ali A, Vergniol J, Gaye D, Foucher J, et al. Liver fibrosis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse elastography--comparison with FibroScan M and XL probes and FibroTest in patients with chronic liver disease. *Radiology*. 2013;269(1):283-92.
 110. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1):S35-50.
 111. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol*. 2008;48(2):335-52.
 112. Kew MC, Hodgkinson J, Paterson AC, Song E. Hepatitis-B virus infection in black children with hepatocellular carcinoma. *Journal of medical virology*. 1982;9(3):201-7.
 113. Kim HY, Lampertico P, Nam JY, Lee HC, Kim SU, Sinn DH, et al. An artificial intelligence model to predict hepatocellular carcinoma risk in Korean and Caucasian patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2022;76(2):311-8.
 114. Kim JH, Kim YD, Lee M, Jun BG, Kim TS, Suk KT, et al. Modified PAGE-B score predicts the risk of hepatocellular carcinoma in Asians with chronic hepatitis B on antiviral therapy. *J Hepatol*. 2018;69(5):1066-73.
 115. Lok J, Agarwal K. Screening for Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B: An Update. *Viruses*. 2021;13(7).
 116. Papatheodoridis G, Dalekos G, Sypsa V, Yurdaydin C, Buti M, Goulis J, et al. PAGE-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy. *J Hepatol*. 2016;64(4):800-6.
 117. Sharma SA, Kowgier M, Hansen BE, Brouwer WP, Maan R, Wong D, et al. Toronto HCC risk index: A validated scoring system to predict 10-year risk of HCC in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2017.

118. Xu X, Jiang L, Zeng Y, Pan L, Lou Z, Ruan B. HCC prediction models in chronic hepatitis B patients receiving entecavir or tenofovir: a systematic review and meta-analysis. *Virol J.* 2023;20(1):180.
119. Jung KS, Kim SU, Ahn SH, Park YN, Kim DY, Park JY, et al. Risk assessment of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma development using liver stiffness measurement (FibroScan). *Hepatology.* 2011;53(3):885-94.
120. Xiao H, Shi M, Xie Y, Chi X. Comparison of diagnostic accuracy of magnetic resonance elastography and Fibroscan for detecting liver fibrosis in chronic hepatitis B patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(11):e0186660.
121. 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;112(2):463-72.
122. 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;157(8):674-82.
123. Nakagomi R, Tateishi R, Masuzaki R, Soroida Y, Iwai T, Kondo M, et al. Liver stiffness measurements in chronic hepatitis C: treatment evaluation and risk assessment. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018.
124. Ioannou GN, Green PK, Beste LA, Mun EJ, Kerr KF, Berry K. Development of models estimating the risk of hepatocellular carcinoma after antiviral treatment for hepatitis C. *J Hepatol.* 2018;69(5):1088-98.
125. Waziry R, Hajarizadeh B, Grebely J, Amin J, Law M, Danta M, et al. Hepatocellular carcinoma risk following direct-acting antiviral HCV therapy: A systematic review, meta-analyses, and meta-regression. *J Hepatol.* 2017;67(6):1204-12.
126. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series(☆). *J Hepatol.* 2020;73(5):1170-218.
127. Henriksson M, Björnsson B, Sternby Eilard M, Lindell G, Strömberg C, Hemmingsson O, et al. Treatment patterns and survival in patients with hepatocellular carcinoma in the Swedish national registry SweLiv. *BJS open.* 2020;4(1):109-17.
128. Turati F, Galeone C, Rota M, Pelucchi C, Negri E, Bagnardi V, et al. Alcohol and liver cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol.* 2014;25(8):1526-35.
129. Jepsen P, Kraglund F, West J, Villadsen GE, Sørensen HT, Vilstrup H. Risk of hepatocellular carcinoma in Danish outpatients with alcohol-related cirrhosis. *J Hepatol.* 2020;73(5):1030-6.
130. Ganne-Carrié N, Chaffaut C, Bourcier V, Archambeaud I, Perarnau JM, Oberti F, et al. Estimate of hepatocellular carcinoma incidence in patients with alcoholic cirrhosis. *J Hepatol.* 2018;69(6):1274-83.
131. McGlynn KA, Petrick JL, London WT. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma: an emphasis on demographic and regional variability. *Clin Liver Dis.* 2015;19(2):223-38.

132. Natarajan Y, Tansel A, Patel P, Emologu K, Shukla R, Qureshi Z, et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Primary Biliary Cholangitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Digestive diseases and sciences*. 2021;66(7):2439-51.
133. Sy AM, Ferreira RD, John BV. Hepatocellular Carcinoma in Primary Biliary Cholangitis. *Clin Liver Dis*. 2022;26(4):691-704.
134. Silveira MG, Suzuki A, Lindor KD. Surveillance for hepatocellular carcinoma in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2008;48(4):1149-56.
135. Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerkar N, Manns MP, Mayo MJ, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2020;72(2):671-722.
136. Tansel A, Katz LH, El-Serag HB, Thrift AP, Parepally M, Shakhathreh MH, et al. Incidence and Determinants of Hepatocellular Carcinoma in Autoimmune Hepatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(8):1207-17 e4.
137. 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;125(6):1733-41.
138. 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*. 2001;33(3):647-51.
139. Kew MC. Hepatic iron overload and hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer*. 2014;3(1):31-40.
140. Bardou-Jacquet E, Morandea E, Anderson GJ, Ramm GA, Ramm LE, Morcet J, et al. Regression of Fibrosis Stage With Treatment Reduces Long-Term Risk of Liver Cancer in Patients With Hemochromatosis Caused by Mutation in HFE. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(8):1851-7.
141. Antoury C, Lopez R, Zein N, Stoller JK, Alkhouri N. Alpha-1 antitrypsin deficiency and the risk of hepatocellular carcinoma in end-stage liver disease. *World J Hepatol*. 2015;7(10):1427-32.
142. 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? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996;8(10):989-94.
143. Schilsky ML, Roberts EA, Bronstein JM, Dhawan A, Hamilton JP, Rivard AM, et al. A multidisciplinary approach to the diagnosis and management of Wilson disease: 2022 Practice Guidance on Wilson disease from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2022.
144. Shribman S, Marjot T, Sharif A, Vimalasvaran S, Ala A, Alexander G, et al. Investigation and management of Wilson's disease: a practical guide from the British Association for the Study of the Liver. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(6):560-75.

145. Huang DQ, El-Serag HB, Loomba R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(4):223-38.
146. Ebrahimi F, Hagström H, Sun J, Bergman D, Shang Y, Yang W, et al. Familial coaggregation of MASLD with hepatocellular carcinoma and adverse liver outcomes: Nationwide multigenerational cohort study. *J Hepatol*. 2023;79(6):1374-84.
147. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol*. 2022;76(4):959-74.
148. Mittal S, El-Serag HB, Sada YH, Kanwal F, Duan Z, Temple S, et al. Hepatocellular Carcinoma in the Absence of Cirrhosis in United States Veterans is Associated With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(1):124-31 e1.
149. Younes R, Bugianesi E. Should we undertake surveillance for HCC in patients with NAFLD? *J Hepatol*. 2018;68(2):326-34.
150. Wang B, Bonkovsky HL, Lim JK, Balwani M. AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Management of Acute Hepatic Porphyrrias: Expert Review. *Gastroenterology*. 2023;164(3):484-91.
151. Nguyen ALT, Nguyen HTT, Yee KC, Palmer AJ, Blizzard CL, de Graaff B. A Systematic Review and Narrative Synthesis of Health Economic Evaluations of Hepatocellular Carcinoma Screening Strategies. *Value Health*. 2021;24(5):733-43.
152. Uyei J, Taddei TH, Kaplan DE, Chapko M, Stevens ER, Braithwaite RS. Setting ambitious targets for surveillance and treatment rates among patients with hepatitis C related cirrhosis impacts the cost-effectiveness of hepatocellular cancer surveillance and substantially increases life expectancy: A modeling study. *PLoS One*. 2019;14(8):e0221614.
153. Nguyen ALT, Si L, Lubel JS, Shackel N, Yee KC, Wilson M, et al. Hepatocellular carcinoma surveillance based on the Australian Consensus Guidelines: a health economic modelling study. *BMC Health Serv Res*. 2023;23(1):378.
154. Farhang Zangneh H, Wong WWL, Sander B, Bell CM, Mumtaz K, Kowgier M, et al. Cost Effectiveness of Hepatocellular Carcinoma Surveillance After a Sustained Virologic Response to Therapy in Patients With Hepatitis C Virus Infection and Advanced Fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(9):1840-9.e16.
155. Mueller PP, Chen Q, Ayer T, Nemutlu GS, Hajjar A, Bethea ED, et al. Duration and cost-effectiveness of hepatocellular carcinoma surveillance in hepatitis C patients after viral eradication. *J Hepatol*. 2022;77(1):55-62.
156. Villanueva A, Newell P, Hoshida Y. Inherited hepatocellular carcinoma. Best practice & research Clinical gastroenterology. 2010;24(5):725-34.
157. Pietrangelo A. Genetics, Genetic Testing, and Management of Hemochromatosis: 15 Years Since Heparidin. *Gastroenterology*. 2015;149(5):1240-51.e4.

158. Stoller JK, Hupertz V, Aboussouan LS. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, et al., editors. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle Copyright © 1993-2024, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.; 1993.
159. 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;52(66):1798-802.
160. Kaczynski J, Hansson G, Wallerstedt S. Diabetes: one of few remarkable differences in clinicopathologic features between cirrhotic and noncirrhotic Swedes with hepatocellular carcinoma. *Digestive diseases and sciences*. 2006;51(4):796-802.
161. 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.
162. Dietrich CF, Nolsøe CP, Barr RG, Berzigotti A, Burns PN, Cantisani V, et al. Guidelines and Good Clinical Practice Recommendations for Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in the Liver-Update 2020 WFUMB in Cooperation with EFSUMB, AFSUMB, AIUM, and FLAUS. *Ultrasound Med Biol*. 2020;46(10):2579-604.
163. Wilson SR, Lyshchik A, Piscaglia F, Cosgrove D, Jang HJ, Sirlin C, et al. CEUS LI-RADS: algorithm, implementation, and key differences from CT/MRI. *Abdominal radiology*. 2018;43(1):127-42.
164. Roberts LR, Sirlin CB, Zaiem F, Almasri J, Prokop LJ, Heimbach JK, et al. Imaging for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2018;67(1):401-21.
165. Fujigai T, Kumano S, Okada M, Hyodo T, Imaoka I, Yagyu Y, et al. Optimal dose of contrast medium for depiction of hypervascular HCC on dynamic MDCT. *Eur J Radiol*. 2012;81(11):2978-83.
166. Yanaga Y, Awai K, Nakayama Y, Nakaura T, Tamura Y, Funama Y, et al. Optimal dose and injection duration (injection rate) of contrast material for depiction of hypervascular hepatocellular carcinomas by multidetector CT. *Radiat Med*. 2007;25(6):278-88.
167. Kudo M, Kawamura Y, Hasegawa K, Tateishi R, Kariyama K, Shiina S, et al. Management of Hepatocellular Carcinoma in Japan: JSH Consensus Statements and Recommendations 2021 Update. *Liver Cancer*. 2021;10(3):181-223.
168. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2018;67(1):358-80.
169. Papadatos D, Fowler KJ, Kielar AZ, Cui J, Sirlin CB. Cirrhosis and LI-RADS. *Abdominal radiology*. 2018;43(1):26-40.

170. American College of Radiology. Liver Imaging Reporting & Data System (LI-RADS®) [Available from: <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/LI-RADS>].
171. van der Pol CB, Lim CS, Sirlin CB, McGrath TA, Salameh JP, Bashir MR, et al. Accuracy of the Liver Imaging Reporting and Data System in Computed Tomography and Magnetic Resonance Image Analysis of Hepatocellular Carcinoma or Overall Malignancy-A Systematic Review. *Gastroenterology*. 2019;156(4):976-86.
172. Terzi E, Iavarone M, Pompili M, Veronese L, Cabibbo G, Fraquelli M, et al. Contrast ultrasound LI-RADS LR-5 identifies hepatocellular carcinoma in cirrhosis in a multicenter retrospective study of 1,006 nodules. *J Hepatol*. 2018;68(3):485-92.
173. Kang HJ, Lee JM, Yoon JH, Han JK. Role of Contrast-Enhanced Ultrasound as a Second-Line Diagnostic Modality in Noninvasive Diagnostic Algorithms for Hepatocellular Carcinoma. *Korean J Radiol*. 2021;22(3):354-65.
174. Jha RC, Mitchell DG, Weinreb JC, Santillan CS, Yeh BM, Francois R, et al. LI-RADS categorization of benign and likely benign findings in patients at risk of hepatocellular carcinoma: a pictorial atlas. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;203(1):W48-69.
175. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359(4):378-90.
176. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2010;30(1):52-60.
177. Vincenzi B, Di Maio M, Silletta M, D'Onofrio L, Spoto C, Piccirillo MC, et al. Prognostic Relevance of Objective Response According to EASL Criteria and mRECIST Criteria in Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with Loco-Regional Therapies: A Literature-Based Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(7):e0133488.
178. Voizard N, Cerny M, Assad A, Billiard JS, Olivie D, Perreault P, et al. Assessment of hepatocellular carcinoma treatment response with LI-RADS: a pictorial review. *Insights Imaging*. 2019;10(1):121.
179. Llovet JM, Lencioni R. mRECIST for HCC: Performance and novel refinements. *J Hepatol*. 2020;72(2):288-306.
180. Chernyak V, Fowler KJ, Kamaya A, Kielar AZ, Elsayes KM, Bashir MR, et al. Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) Version 2018: Imaging of Hepatocellular Carcinoma in At-Risk Patients. *Radiology*. 2018;289(3):816-30.
181. Kim DH, Kim B, Choi JI, Oh SN, Rha SE. LI-RADS Treatment Response versus Modified RECIST for Diagnosing Viable Hepatocellular Carcinoma after Locoregional Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Comparative Studies. *Taehan Yongsang Uihakhoe Chi*. 2022;83(2):331-43.
182. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. *Hepatology*. 2009;49(3):1017-44.
183. Schaffler-Schaden D, Birsak T, Zintl R, Lorber B, Schaffler G. Risk of needle tract seeding after coaxial ultrasound-guided percutaneous

- biopsy for primary and metastatic tumors of the liver: report of a single institution. *Abdominal radiology*. 2020;45(10):3301-6.
184. Silva MA, Hegab B, Hyde C, Guo B, Buckels JA, Mirza DF. Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2008;57(11):1592-6.
 185. Szpakowski JL, Drasin TE, Lyon LL. Rate of seeding with biopsies and ablations of hepatocellular carcinoma: A retrospective cohort study. *Hepatol Commun*. 2017;1(9):841-51.
 186. G MC, Fowler KJ, Roudenko A, Taouli B, Fung AW, Elsayes KM, et al. How to Use LI-RADS to Report Liver CT and MRI Observations. *Radiographics* : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. 2021;41(5):1352-67.
 187. Hong SK, Lee KW, Lee S, Hong SY, Suh S, Han ES, et al. Impact of tumor size on hepatectomy outcomes in hepatocellular carcinoma: a nationwide propensity score matching analysis. *Ann Surg Treat Res*. 2022;102(4):193-204.
 188. Cucchetti A, Serenari M, Sposito C, Di Sandro S, Mosconi C, Vicentin I, et al. Including mRECIST in the Metroticket 2.0 criteria improves prediction of hepatocellular carcinoma-related death after liver transplant. *J Hepatol*. 2020;73(2):342-8.
 189. Mazzaferro V, Sposito C, Zhou J, Pinna AD, De Carlis L, Fan J, et al. Metroticket 2.0 Model for Analysis of Competing Risks of Death After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2018;154(1):128-39.
 190. Meischl T, Rasoul-Rockenschaub S, Györi G, Scheiner B, Trauner M, Soliman T, et al. Alpha-fetoprotein-adjusted-to-HCC-size criteria are associated with favourable survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *United European Gastroenterol J*. 2021;9(2):209-19.
 191. Metroticket Calculator. The Metroticket Projekt 2016 [Available from: <http://www.hcc-olt-metroticket.org/>].
 192. Cancercentrum. Kategorisering-av-tumören 2023 [Available from: <https://kunkskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/levercellscancer/vardprogram/kategorisering-av-tumoren/>].
 193. Kneuert PJ, Demirjian A, Firoozmand A, Corona-Villalobos C, Bhagat N, Herman J, et al. Diffuse infiltrative hepatocellular carcinoma: assessment of presentation, treatment, and outcomes. *Annals of surgical oncology*. 2012;19(9):2897-907.
 194. Kim JK, Kim HD, Jun MJ, Yun SC, Shim JH, Lee HC, et al. Tumor Volume Doubling Time as a Dynamic Prognostic Marker for Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Digestive diseases and sciences*. 2017;62(10):2923-31.
 195. Mähringer-Kunz A, Steinle V, Kloeckner R, Schotten S, Hahn F, Schmidtmann I, et al. The impact of portal vein tumor thrombosis on survival in patients with hepatocellular carcinoma treated with different therapies: A cohort study. *PLoS One*. 2021;16(5):e0249426.

196. Costentin CE, Ferrone CR, Arellano RS, Ganguli S, Hong TS, Zhu AX. Hepatocellular Carcinoma with Macrovascular Invasion: Defining the Optimal Treatment Strategy. *Liver Cancer*. 2017;6(4):360-74.
197. Chen X, Lu Y, Shi X, Han G, Zhao J, Gao Y, et al. Development and Validation of a Novel Model to Predict Regional Lymph Node Metastasis in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Front Oncol*. 2022;12:835957.
198. Xia F, Wu L, Lau WY, Li G, Huan H, Qian C, et al. Positive lymph node metastasis has a marked impact on the long-term survival of patients with hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis. *PLoS One*. 2014;9(4):e95889.
199. Uchino K, Tateishi R, Shiina S, Kanda M, Masuzaki R, Kondo Y, et al. Hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis: clinical features and prognostic factors. *Cancer*. 2011;117(19):4475-83.
200. Galle PR, Foerster F, Kudo M, Chan SL, Llovet JM, Qin S, et al. Biology and significance of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2019;39(12):2214-29.
201. Berry K, Ioannou GN. Serum alpha-fetoprotein level independently predicts posttransplant survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2013;19(6):634-45.
202. Merani S, Majno P, Kneteman NM, Berney T, Morel P, Mentha G, et al. The impact of waiting list alpha-fetoprotein changes on the outcome of liver transplant for hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2011;55(4):814-9.
203. Wang YY, Zhong JH, Su ZY, Huang JF, Lu SD, Xiang BD, et al. Albumin-bilirubin versus Child-Pugh score as a predictor of outcome after liver resection for hepatocellular carcinoma. *The British journal of surgery*. 2016;103(6):725-34.
204. Primavesi F, Maglione M, Cipriani F, Denecke T, Oberkofler CE, Starlinger P, et al. E-AHPBA-ESSO-ESSR Innsbruck consensus guidelines for preoperative liver function assessment before hepatectomy. *The British journal of surgery*. 2023;110(10):1331-47.
205. Edenvik P, Davidsdottir L, Oksanen A, Isaksson B, Hultcrantz R, Stål P. Application of hepatocellular carcinoma surveillance in a European setting. What can we learn from clinical practice? *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2015;35(7):1862-71.
206. Jain D. Tissue diagnosis of hepatocellular carcinoma. *J Clin Exp Hepatol*. 2014;4(Suppl 3):S67-73.
207. Svensk Förening för Patologi. Histopatologisk diagnostik av hepatocellulär cancer KVASt dokument 2012 [Available from: <https://medlem.foreningssupport.se/foreningar/uploads/L15178/kvast/lever/LeverHCC2012.doc>].

208. Annaratone L, De Palma G, Bonizzi G, Sapino A, Botti G, Berrino E, et al. Basic principles of biobanking: from biological samples to precision medicine for patients. *Virchows Arch.* 2021;479(2):233-46.
209. D'Souza MA, Al-Saffar HA, Fernández Moro C, Shtembari S, Danielsson O, Sparrelid E, et al. Redefining resection margins and dissection planes in perihilar cholangiocarcinoma-radical resection is a rare event. *Virchows Arch.* 2022;480(3):557-64.
210. Bargellini I, Battaglia V, Bozzi E, Lauretti DL, Lorenzoni G, Bartolozzi C. Radiological diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatocellular carcinoma.* 2014;1:137-48.
211. Grazioli L, Olivetti L, Mazza G, Bondioni MP. MR Imaging of Hepatocellular Adenomas and Differential Diagnosis Dilemma. *Int J Hepatol.* 2013;2013:374170.
212. Di Tommaso L, Spadaccini M, Donadon M, Personeni N, Elamin A, Aghemo A, et al. Role of liver biopsy in hepatocellular carcinoma. *World journal of gastroenterology : WJG.* 2019;25(40):6041-52.
213. Fernández Moro C, Fernandez-Woodbridge A, Alistair D'souza M, Zhang Q, Bozoky B, Kandaswamy SV, et al. Immunohistochemical Typing of Adenocarcinomas of the Pancreatobiliary System Improves Diagnosis and Prognostic Stratification. *PLoS One.* 2016;11(11):e0166067.
214. Svensk Förening för Patologi. Omhändertagande och diagnostik av medicinska leverbiopsier KVAST dokument 2019 [Available from: <https://medlem.foreningssupport.se/foreningar/uploads/L15178/kvast/lever/Leverbiopsier2019.pdf>].
215. Cree IA. WHO classification of tumours of the digestive system. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2019.
216. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. Chichester, West Sussex, UK ;; John Wiley & Sons, Inc.; 2017.
217. Donadon M, Terrone A, Procopio F, Cimino M, Palmisano A, Viganò L, et al. Is R1 vascular hepatectomy for hepatocellular carcinoma oncologically adequate? Analysis of 327 consecutive patients. *Surgery.* 2019;165(5):897-904.
218. Menon KV, Gomez D, Smith AM, Anthoney A, Verbeke CS. Impact of margin status on survival following pancreatoduodenectomy for cancer: the Leeds Pathology Protocol (LEEPP). *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association.* 2009;11(1):18-24.
219. Wittekind C, Compton C, Quirke P, Nagtegaal I, Merkel S, Hermanek P, et al. A uniform residual tumor (R) classification: integration of the R classification and the circumferential margin status. *Cancer.* 2009;115(15):3483-8.
220. Lafaro K, Grandhi MS, Herman JM, Pawlik TM. The importance of surgical margins in primary malignancies of the liver. *Journal of surgical oncology.* 2016;113(3):296-303.
221. Burt AD, Alves V, Bedossa P, Clouston A, Guido M, Hübscher S, et al. Data set for the reporting of intrahepatic cholangiocarcinoma, perihilar

- cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Histopathology*. 2018;73(3):369-85.
222. College of American Pathologists (CAP). Cancer Protocol Templates - 2022 - Hepatocellular Carcinoma 2022 [Available from: https://documents.cap.org/protocols/Liver.HCC_4.3.0.0.REL_CAPC_P.pdf.
 223. The Royal College of Pathologists. Dataset for histopathological reporting of liver resection specimens (including gallbladder) and liver biopsies for primary and metastatic carcinoma 2022 [Available from: <https://www.rcpath.org/static/cbae24ce-220c-4d9f-95c5b83dd1f0ad2b/Dataset-for-histopathological-reporting-of-liver-resection-specimens-and-liver-biopsies-for-primary-and-metastatic-carcinoma.pdf>.
 224. Wittekind C, Compton CC, Greene FL, Sobin LH. TNM residual tumor classification revisited. *Cancer*. 2002;94(9):2511-6.
 225. Brunt E, Aishima S, Clavien PA, Fowler K, Goodman Z, Gores G, et al. cHCC-CCA: Consensus terminology for primary liver carcinomas with both hepatocytic and cholangiocytic differentiation. *Hepatology*. 2018;68(1):113-26.
 226. Gopal P, Robert ME, Zhang X. Cholangiocarcinoma: Pathologic and Molecular Classification in the Era of Precision Medicine. *Arch Pathol Lab Med*. 2024;148(3):359-70.
 227. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guo RP, Liang HH, Zhang YQ, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Annals of surgery*. 2006;243(3):321-8.
 228. Huang J, Yan L, Cheng Z, Wu H, Du L, Wang J, et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Annals of surgery*. 2010;252(6):903-12.
 229. Ng KKC, Chok KSH, Chan ACY, Cheung TT, Wong TCL, Fung JYY, et al. Randomized clinical trial of hepatic resection versus radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma. *The British journal of surgery*. 2017;104(13):1775-84.
 230. Pinna AD, Yang T, Mazzaferro V, De Carlis L, Zhou J, Roayaie S, et al. Liver Transplantation and Hepatic Resection can Achieve Cure for Hepatocellular Carcinoma. *Annals of surgery*. 2018;268(5):868-75.
 231. Sapisochin G, Castells L, Dopazo C, Bilbao I, Minguez B, Lázaro JL, et al. Single HCC in cirrhotic patients: liver resection or liver transplantation? Long-term outcome according to an intention-to-treat basis. *Annals of surgical oncology*. 2013;20(4):1194-202.
 232. Beumer BR, de Wilde RF, Metselaar HJ, de Man RA, Polak WG, Ijzermans JNM. The Treatment Effect of Liver Transplantation versus Liver Resection for HCC: A Review and Future Perspectives. *Cancers*. 2021;13(15).

233. 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;152(5):809-20.
234. Eilard MS, Naredi P, Helmersson M, Hemmingsson O, Isaksson B, Lindell G, et al. Survival and prognostic factors after transplantation, resection and ablation in a national cohort of early hepatocellular carcinoma. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2021;23(3):394-403.
235. Bhangui P, Allard MA, Vibert E, Cherqui D, Pelletier G, Cunha AS, et al. Salvage Versus Primary Liver Transplantation for Early Hepatocellular Carcinoma: Do Both Strategies Yield Similar Outcomes? *Annals of surgery*. 2016;264(1):155-63.
236. Cabibbo G, Daniele B, Borzio M, Casadei-Gardini A, Cillo U, Colli A, et al. Multidisciplinary Treatment of Hepatocellular Carcinoma in 2023: Italian practice Treatment Guidelines of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF), Italian Association of Medical Oncology (AIOM), Italian Association of Hepato-Bilio-Pancreatic Surgery (AICEP), Italian Association of Hospital Gastroenterologists (AIGO), Italian Association of Radiology and Clinical Oncology (AIRO), Italian Society of Pathological Anatomy and Diagnostic Cytology (SIAPEC-IAP), Italian Society of Surgery (SIC), Italian Society of Gastroenterology (SIGE), Italian Society of Medical and Interventional Radiology (SIRM), Italian Organ Transplant Society (SITO), and Association of Patients with Hepatitis and Liver Disease (EpaC) - Part I - Surgical treatments. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2024;56(2):223-34.
237. Tabrizian P, Holzner ML, Mehta N, Halazun K, Agopian VG, Yao F, et al. Ten-Year Outcomes of Liver Transplant and Downstaging for Hepatocellular Carcinoma. *JAMA Surg*. 2022;157(9):779-88.
238. Laimer G, Schullian P, Bale R. Stereotactic Thermal Ablation of Liver Tumors: 3D Planning, Multiple Needle Approach, and Intraprocedural Image Fusion Are the Key to Success-A Narrative Review. *Biology (Basel)*. 2021;10(7).
239. Facciorusso A, Abd El Aziz MA, Tartaglia N, Ramai D, Mohan BP, Cotsoglou C, et al. Microwave Ablation Versus Radiofrequency Ablation for Treatment of Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cancers*. 2020;12(12).
240. 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. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43(6):727-35.
241. 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;15(12):2165-71.

242. 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. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2013.
243. 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.
244. 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;262(2):689-700.
245. Yan S, Xu D, Sun B. Combination of radiofrequency ablation with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Digestive diseases and sciences*. 2012;57(11):3026-31.
246. 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. *Qual Life Res*. 2007;16(3):389-97.
247. 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;235(2):659-67.
248. Chen LT, Martinelli E, Cheng AL, Pentheroudakis G, Qin S, Bhattacharyya GS, et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with intermediate and advanced/relapsed hepatocellular carcinoma: a TOS-ESMO initiative endorsed by CSCO, ISMPO, JSMO, KSMO, MOS and SSO. *Ann Oncol*. 2020;31(3):334-51.
249. Koh YX, Tan HL, Lye WK, Kam JH, Chiow AKH, Tan SS, et al. Systematic review of the outcomes of surgical resection for intermediate and advanced Barcelona Clinic Liver Cancer stage hepatocellular carcinoma: A critical appraisal of the evidence. *World J Hepatol*. 2018;10(6):433-47.
250. Engstrand J, Stål P, Gilg S, Jansson A, Strömberg C. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic versus non-cirrhotic liver: Treatment and survival differences in a nationwide cohort. *Scand J Surg*. 2023;14574969231220179.
251. Govalan R, Lauzon M, Luu M, Ahn JC, Kosari K, Todo T, et al. Comparison of Surgical Resection and Systemic Treatment for Hepatocellular Carcinoma with Vascular Invasion: National Cancer Database Analysis. *Liver Cancer*. 2021;10(5):407-18.
252. Kokudo T, Hasegawa K, Matsuyama Y, Takayama T, Izumi N, Kadoya M, et al. Survival benefit of liver resection for hepatocellular carcinoma associated with portal vein invasion. *Journal of Hepatology*. 2016;65(5):938-43.
253. Feng X, Su Y, Zheng S, Xia F, Ma K, Yan J, et al. A double blinded prospective randomized trial comparing the effect of anatomic versus

- non-anatomic resection on hepatocellular carcinoma recurrence. HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association. 2017;19(8):667-74.
254. Liao K, Yang K, Cao L, Lu Y, Zheng B, Li X, et al. Laparoscopic Anatomical Versus Non-anatomical hepatectomy in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: A randomised controlled trial. *Int J Surg*. 2022;102:106652.
 255. Zhou Y, Xu D, Wu L, Li B. Meta-analysis of anatomic resection versus nonanatomic resection for hepatocellular carcinoma. *Langenbeck's archives of surgery*. 2011;396(7):1109-17.
 256. Hokuto D, Nomi T, Yasuda S, Yoshikawa T, Ishioka K, Yamada T, et al. Does anatomic resection improve the postoperative outcomes of solitary hepatocellular carcinomas located on the liver surface? *Surgery*. 2018;163(2):285-90.
 257. Abu Hilal M, Aldrighetti L, Dagher I, Edwin B, Troisi RI, Alikhanov R, et al. The Southampton Consensus Guidelines for Laparoscopic Liver Surgery: From Indication to Implementation. *Annals of surgery*. 2018;268(1):11-8.
 258. Turco C, Hobeika C, Allard MA, Tabchouri N, Brustia R, Nguyen T, et al. Open Versus Laparoscopic Right Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma Following Sequential TACE-PVE: A Multicentric Comparative Study. *Annals of surgical oncology*. 2023;30(11):6615-25.
 259. Rayman S, Sucandy I, Ross SB, Crespo K, Syblis C, Rosemurgy A. A propensity score matched analysis of robotic and open hepatectomy for treatment of liver tumors. Clinical outcomes, oncological survival, and costs comparison. *J Robot Surg*. 2023;17(5):2399-407.
 260. Blüthner E, Jara M, Shrestha R, Faber W, Pratschke J, Stockmann M, et al. Future liver remnant function as a predictor of postoperative morbidity following liver resection for hepatocellular carcinoma - A risk factor analysis. *Surg Oncol*. 2020;33:257-65.
 261. Li PP, Huang G, Jia NY, Pan ZY, Liu H, Yang Y, et al. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy versus sequential transarterial chemoembolization and portal vein embolization in staged hepatectomy for HBV-related hepatocellular carcinoma: a randomized comparative study. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2022;11(1):38-51.
 262. Charalel RA, Sung J, Askin G, Jo J, Mitry M, Chung C, et al. Systematic Reviews and Meta-Analyses of Portal Vein Embolization, Associated Liver Partition and Portal Vein Ligation, and Radiation Lobectomy Outcomes in Hepatocellular Carcinoma Patients. *Curr Oncol Rep*. 2021;23(11):135.
 263. SweLiv. Årsrapport nationellt kvalitetsregister, 2023 2023 [Available from: https://cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/lever-och-galla/kvalitetsregister/sweliv_arsrapport2022.pdf]
 264. Toso C, Trotter J, Wei A, Bigam DL, Shah S, Lancaster J, et al. Total tumor volume predicts risk of recurrence following liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver transplantation : official publication of the American Association for*

- the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2008;14(8):1107-15.
265. Yao FY, Xiao L, Bass NM, Kerlan R, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2007;7(11):2587-96.
 266. Hameed B, Mehta N, Sapisochin G, Roberts JP, Yao FY. Alpha-fetoprotein level > 1000 ng/mL as an exclusion criterion for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma meeting the Milan criteria. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2014;20(8):945-51.
 267. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including alpha-fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology*. 2012;143(4):986-94 e3; quiz e14-5.
 268. Toso C, Meeberg G, Hernandez-Alejandro R, Dufour JF, Marotta P, Majno P, et al. Total tumor volume and alpha-fetoprotein for selection of transplant candidates with hepatocellular carcinoma: A prospective validation. *Hepatology*. 2015;62(1):158-65.
 269. Shimamura T, Goto R, Watanabe M, Kawamura N, Takada Y. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: How Should We Improve the Thresholds? *Cancers*. 2022;14(2).
 270. Lozanovski VJ, Ramouz A, Aminizadeh E, Al-Saegh SA, Khajeh E, Probst H, et al. Prognostic role of selection criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: a network meta-analysis. *BJS open*. 2022;6(1).
 271. 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;17 Suppl 2:S98-108.
 272. DuBay DA, Sandroussi C, Kachura JR, Ho CS, Beecroft JR, Vollmer CM, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2011;13(1):24-32.
 273. Frangakis C, Geschwind JF, Kim D, Chen Y, Koteish A, Hong K, et al. Chemoembolization decreases drop-off risk of hepatocellular carcinoma patients on the liver transplant list. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2011;34(6):1254-61.
 274. Agopian VG, Harlander-Locke MP, Ruiz RM, Klintmalm GB, Senguttuvan S, Florman SS, et al. Impact of Pretransplant Bridging Locoregional Therapy for Patients With Hepatocellular Carcinoma Within Milan Criteria Undergoing Liver Transplantation: Analysis of 3601 Patients From the US Multicenter HCC Transplant Consortium. *Annals of surgery*. 2017;266(3):525-35.

275. DiNorcia J, Florman SS, Haydel B, Tabrizian P, Ruiz RM, Klintmalm GB, et al. Pathologic Response to Pretransplant Locoregional Therapy is Predictive of Patient Outcome After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: Analysis From the US Multicenter HCC Transplant Consortium. *Annals of surgery*. 2020;271(4):616-24.
276. Mehta N, Dodge JL, Roberts JP, Hirose R, Yao FY. Alpha-Fetoprotein Decrease from > 1,000 to < 500 ng/mL in Patients with Hepatocellular Carcinoma Leads to Improved Posttransplant Outcomes. *Hepatology*. 2019;69(3):1193-205.
277. Pommergaard HC, Rostved AA, Adam R, Thygesen LC, Salizzoni M, Gomez Bravo MA, et al. Locoregional treatments before liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a study from the European Liver Transplant Registry. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2018;31(5):531-9.
278. Lai Q, Avolio AW, Graziadei I, Otto G, Rossi M, Tisone G, et al. Alpha-fetoprotein and modified response evaluation criteria in solid tumors progression after locoregional therapy as predictors of hepatocellular cancer recurrence and death after transplantation. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2013;19(10):1108-18.
279. Lee DD, Samoylova M, Mehta N, Musto KR, Roberts JP, Yao FY, et al. The mRECIST Classification Provides Insight into Tumor Biology for Patients With Hepatocellular Carcinoma Awaiting Liver Transplantation. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2019;25(2):228-41.
280. Di Martino M, Vitale A, Ferraro D, Maniscalco M, Pisaniello D, Arenga G, et al. Downstaging Therapies for Patients with Hepatocellular Carcinoma Awaiting Liver Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis on Intention-to-Treat Outcomes. *Cancers*. 2022;14(20).
281. Yao FY, Mehta N, Flemming J, Dodge J, Hameed B, Fix O, et al. Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: long-term outcome compared to tumors within Milan criteria. *Hepatology*. 2015;61(6):1968-77.
282. Schmiderer A, Zoller H, Niederreiter M, Effenberger M, Oberhuber G, Krendl FJ, et al. Liver Transplantation after Successful Downstaging of a Locally Advanced Hepatocellular Carcinoma with Systemic Therapy. *Digestive diseases*. 2023;41(4):641-4.
283. Woo SM, Kimchy AV, Sequeira LM, Dorris CS, He AR, Rangnekar AS. Immunotherapy Use Prior to Liver Transplant in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Curr Oncol*. 2022;29(12):9813-25.
284. Mehta N, Dodge JL, Grab JD, Yao FY. National Experience on Down-Staging of Hepatocellular Carcinoma Before Liver Transplant: Influence of Tumor Burden, Alpha-Fetoprotein, and Wait Time. *Hepatology*. 2020;71(3):943-54.

285. Svensk Gastroenterologisk Förening. Nationellt vårdprogram för Levertransplantation 2022 [Available from: <https://svenskgastroenterologi.se/wp-content/uploads/2023/01/2020-vardprogram-levertransplantation.pdf>].
286. Kochhar G, Parungao JM, Hanounch IA, Parsi MA. Biliary complications following liver transplantation. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2013;19(19):2841-6.
287. Åberg F, Gissler M, Karlsen TH, Ericzon BG, Foss A, Rasmussen A, et al. Differences in long-term survival among liver transplant recipients and the general population: a population-based Nordic study. *Hepatology*. 2015;61(2):668-77.
288. Nordin A, Åberg F, Pukkala E, Pedersen CR, Storm HH, Rasmussen A, et al. Decreasing incidence of cancer after liver transplantation-A Nordic population-based study over 3 decades. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2018;18(4):952-63.
289. Kim DG, Yim SH, Min EK, Choi MC, Joo DJ, Kim MS, et al. Cumulative exposure to tacrolimus during early period after liver transplantation does not affect the recurrence of hepatocellular carcinoma. *Sci Rep*. 2023;13(1):20236.
290. Rodríguez-Perálvarez M, Tsochatzis E, Naveas MC, Pieri G, García-Caparrós C, O'Beirne J, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors early after liver transplantation prevents recurrence of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2013;59(6):1193-9.
291. Grigg SE, Sarri GL, Gow PJ, Yeomans ND. Systematic review with meta-analysis: sirolimus- or everolimus-based immunosuppression following liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(10):1260-73.
292. Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zülke C, Lamby PE, Proneth A, Duvoux C, et al. Sirolimus Use in Liver Transplant Recipients With Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase 3 Trial. *Transplantation*. 2016;100(1):116-25.
293. Yamakado K, Miyayama S, Hirota S, Mizunuma K, Nakamura K, Inaba Y, et al. Hepatic arterial embolization for unresectable hepatocellular carcinomas: do technical factors affect prognosis? *Jpn J Radiol*. 2012;30(7):560-6.
294. Golfieri R, Cappelli A, Cucchetti A, Piscaglia F, Carpenzano M, Peri E, et al. Efficacy of selective transarterial chemoembolization in inducing tumor necrosis in small (<5 cm) hepatocellular carcinomas. *Hepatology*. 2011;53(5):1580-9.
295. 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;359(9319):1734-9.

296. 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;31(6):1133-40.
297. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Chemoembolization for intermediate HCC: is there proof of survival benefit? *Journal of hepatology*. 2012;56(4):984-6.
298. Kotsifa E, Vergadis C, Vailas M, Machairas N, Kykalos S, Damaskos C, et al. Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: Why, When, How? *J Pers Med*. 2022;12(3).
299. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2002;35(5):1164-71.
300. Dhanasekaran R, Khanna V, Kooby DA, Spivey JR, Parekh S, Knechtle SJ, et al. The effectiveness of locoregional therapies versus supportive care in maintaining survival within the Milan criteria in patients with hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. 2010;21(8):1197-204; quiz 204.
301. Giannini EG, Bodini G, Corbo M, Savarino V, Risso D, Di Nolfo MA, et al. Impact of evidence-based medicine on the treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(4):493-501.
302. Mabed M, Esmaeel M, El-Khodary T, Awad M, Amer T. A randomized controlled trial of transcatheter arterial chemoembolization with lipiodol, doxorubicin and cisplatin versus intravenous doxorubicin for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2009;18(5):492-9.
303. Poon RT, Fan ST, O'Suilleabhain CB, Wong J. Aggressive management of patients with extrahepatic and intrahepatic recurrences of hepatocellular carcinoma by combined resection and locoregional therapy. *J Am Coll Surg*. 2002;195(3):311-8.
304. Shibata T, Isoda H, Hirokawa Y, Arizono S, Shimada K, Togashi K. Small hepatocellular carcinoma: is radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization more effective than radiofrequency ablation alone for treatment? *Radiology*. 2009;252(3):905-13.
305. Oliveri RS, Wetterslev J, Gluud C. Transarterial (chemo)embolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011(3):CD004787.
306. Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, Cioni R, Bargellini I, Bartolozzi C, et al. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer*. 2014;111(2):255-64.
307. 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;33(1):41-52.
308. Ikeda M, Arai Y, Inaba Y, Tanaka T, Sugawara S, Kodama Y, et al. Conventional or Drug-Eluting Beads? Randomized Controlled Study of Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: JIVROSG-1302. *Liver Cancer*. 2022;11(5):440-50.
 309. Wang ZY, Xie CF, Feng KL, Xiong CM, Huang JH, Chen QL, et al. Drug-eluting beads versus conventional transarterial chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Medicine*. 2023;102(34):e34527.
 310. 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. *J Hepatol*. 2009;51(6):1030-6.
 311. Kirchoff 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. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2006;32(2):201-7.
 312. Lawson A, Kamarajah SK, Parente A, Pufal K, Sundareyan R, Pawlik TM, et al. Outcomes of Transarterial Embolisation (TAE) vs. Transarterial Chemoembolisation (TACE) for Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers*. 2023;15(12).
 313. Chow PKH, Gandhi M, Tan SB, Khin MW, Khasbazar A, Ong J, et al. SIRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Pacific Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(19):1913-21.
 314. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, Guiu B, Ilonca AD, Pageaux GP, et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(12):1624-36.
 315. 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;76(10):1079-83.
 316. 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;138(1):52-64.
 317. Garin E, Tselikas L, Guiu B, Chalaye J, Edeline J, de Baere T, et al. Personalised versus standard dosimetry approach of selective internal radiation therapy in patients with locally advanced hepatocellular

- carcinoma (DOSISPHERE-01): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(1):17-29.
318. Kolligs F, Arnold D, Golfieri R, Pech M, Peynircioglu B, Pfammatter T, et al. Factors impacting survival after transarterial radioembolization in patients with hepatocellular carcinoma: Results from the prospective CIRT study. *JHEP Rep*. 2023;5(2):100633.
 319. 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;16(2 Pt 1):205-13.
 320. 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;18(11):1375-82.
 321. D'Avola D, Inarrairaegui 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;56(96):1683-8.
 322. 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;77(5):1441-8.
 323. 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;16(12):1627-39.
 324. 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;66(3):792-800.
 325. Carr BI, Kondragunta V, Buch SC, Branch RA. Therapeutic equivalence in survival for hepatic arterial chemoembolization and yttrium 90 microsphere treatments in unresectable hepatocellular carcinoma: a two-cohort study. *Cancer*. 2010;116(5):1305-14.
 326. Kolligs FT, Bilbao JI, Jakobs T, Inarrairaegui M, Nagel JM, Rodriguez M, et al. Pilot randomized trial of selective internal radiation therapy vs. chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2015;35(6):1715-21.
 327. 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;21(2):224-30.
 328. Salem R, Gordon AC, Mouli S, Hickey R, Kallini J, Gabr A, et al. Y90 Radioembolization Significantly Prolongs Time to Progression Compared With Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2016;151(6):1155-63.e2.

329. Steel J, Baum A, Carr B. Quality of life in patients diagnosed with primary hepatocellular carcinoma: hepatic arterial infusion of Cisplatin versus 90-Yttrium microspheres (Therasphere). *Psychooncology*. 2004;13(2):73-9.
330. 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. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2011;22(12):1697-705.
331. 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;36(3):714-23.
332. Pitton MB, Kloeckner R, Ruckes C, Wirth GM, Eichhorn W, Worns MA, et al. Randomized comparison of selective internal radiotherapy (SIRT) versus drug-eluting bead transarterial chemoembolization (DEB-TACE) for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2015;38(2):352-60.
333. Dhondt E, Lambert B, Hermie L, Huyck L, Vanlangenhove P, Geerts A, et al. (90)Y Radioembolization versus Drug-eluting Bead Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Results from the TRACE Phase II Randomized Controlled Trial. *Radiology*. 2022;303(3):699-710.
334. Abdella H, Shaker MK, Montasser IF, Sobhi M, Aly H, Sayed A, et al. Outcome of transarterial chemoembolization in Egyptian patients with hepatocellular carcinoma and branch portal vein thrombosis. *Indian J Gastroenterol*. 2018;37(2):127-32.
335. Abdelmaksoud AH, Mandooh S, Nabeel MM, Elbaz TM, Shousha HI, Monier A, et al. Portal Vein Thrombosis in Unresectable Hcc Cases: a Single Center Study of Prognostic Factors and Management in 140 Patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017;18(1):183-8.
336. Choi JW, Kim HC, Lee JH, Yu SJ, Kim YJ, Yoon JH, et al. Transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma with segmental portal vein tumour thrombus. *Eur Radiol*. 2017;27(4):1448-58.
337. Kim JH, Shim JH, Yoon HK, Ko HK, Kim JW, Gwon DI. Chemoembolization related to good survival for selected patients with hepatocellular carcinoma invading segmental portal vein. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2018;38(9):1646-54.
338. Leng JJ, Xu YZ, Dong JH. Efficacy of transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: a meta-analysis. *ANZ J Surg*. 2016;86(10):816-20.
339. Liang H, Cui P, Guo Q, Mao X, Wen F, Sun W, et al. Prognostic factors of hepatocellular carcinoma patients with portal vein tumor thrombosis treated with transcatheter arterial chemoembolization. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2017;13(5):e331-e41.

340. Liu L, Zhang C, Zhao Y, Qi X, Chen H, Bai W, et al. Transarterial chemoembolization for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: prognostic factors in a single-center study of 188 patients. *Biomed Res Int*. 2014;2014:194278.
341. Ye JZ, Zhang YQ, Ye HH, Bai T, Ma L, Xiang BD, et al. Appropriate treatment strategies improve survival of hepatocellular carcinoma patients with portal vein tumor thrombus. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2014;20(45):17141-7.
342. Zhang Y, Fan W, Wang Y, Lu L, Fu S, Yang J, et al. Sorafenib With and Without Transarterial Chemoembolization for Advanced Hepatocellular Carcinoma With Main Portal Vein Tumor Thrombosis: A Retrospective Analysis. *Oncologist*. 2015;20(12):1417-24.
343. Grundmann S, Stander S. Chronic pruritus: clinics and treatment. *Annals of dermatology*. 2011;23(1):1-11.
344. Edeline J, Crouzet L, Campillo-Gimenez B, Rolland Y, Pracht M, Guillygomarc'h A, et al. Selective internal radiation therapy compared with sorafenib for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(4):635-43.
345. Ozkan ZG, Poyanli A, Ucar A, Kuyumcu S, Akyuz F, Keskin S, et al. Favorable survival time provided with radioembolization in hepatocellular carcinoma patients with and without portal vein thrombosis. *Cancer Biother Radiopharm*. 2015;30(3):132-8.
346. Golfieri R, Mosconi C, Cappelli A, Giampalma E, Galaverni MC, Pettinato C, et al. Efficacy of radioembolization according to tumor morphology and portal vein thrombosis in intermediate-advanced hepatocellular carcinoma. *Future Oncol*. 2015;11(23):3133-42.
347. Kim DY, Han KH. Transarterial chemoembolization versus transarterial radioembolization in hepatocellular carcinoma: optimization of selecting treatment modality. *Hepatol Int*. 2016;10(6):883-92.
348. Rizzo A, Ricci AD, Brandi G. Trans-Arterial Chemoembolization Plus Systemic Treatments for Hepatocellular Carcinoma: An Update. *J Pers Med*. 2022;12(11).
349. 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;58(106):558-64.
350. 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.
351. Liao M, Zhu Z, Wang H, Huang J. Adjuvant transarterial chemoembolization for patients after curative resection of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52(6-7):624-34.
352. Luo L, Shan R, Cui L, Wu Z, Qian J, Tu S, et al. Postoperative adjuvant transarterial chemoembolisation improves survival of hepatocellular carcinoma patients with microvascular invasion: A multicenter

- retrospective cohort. *United European Gastroenterol J*. 2023;11(2):228-41.
353. 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;135(10):1437-45.
 354. Ho WJ, Zhu Q, Durham J, Popovic A, Xavier S, Leatherman J, et al. Neoadjuvant Cabozantinib and Nivolumab Converts Locally Advanced HCC into Resectable Disease with Enhanced Antitumor Immunity. *Nat Cancer*. 2021;2(9):891-903.
 355. Kaseb AO, Hasanov E, Cao HST, Xiao L, Vauthey JN, Lee SS, et al. Perioperative nivolumab monotherapy versus nivolumab plus ipilimumab in resectable hepatocellular carcinoma: a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(3):208-18.
 356. Hao S, Fan P, Chen S, Tu C, Wan C. Distinct Recurrence Risk Factors for Intrahepatic Metastasis and Multicenter Occurrence After Surgery in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2017;21(2):312-20.
 357. Crook CJ, Li D. Adjuvant and Neoadjuvant Treatments for Resectable Hepatocellular Carcinoma. *Curr Oncol Rep*. 2023;25(10):1191-201.
 358. Qin S, Chen M, Cheng AL, Kaseb AO, Kudo M, Lee HC, et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus active surveillance in patients with resected or ablated high-risk hepatocellular carcinoma (IMbrave050): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;402(10415):1835-47.
 359. Cheng AL, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2022;76(4):862-73.
 360. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1894-905.
 361. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, Chan SL, Kelley RK, Furuse J, et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *NEJM Evid*. 2022;1(8):EVIDoA2100070.
 362. Sangro B, Chan SL, Kelley RK, Lau G, Kudo M, Sukeepaisarnjaroen W, et al. Four-year overall survival update from the phase III HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol*. 2024;35(5):448-57.
 363. Yau T, Park JW, Finn RS, Cheng AL, Mathurin P, Edeline J, et al. Nivolumab versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 459): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(1):77-90.
 364. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with

- advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(1):25-34.
365. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2018;391(10126):1163-73.
 366. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389(10064):56-66.
 367. Raoul JL, Kudo M, Finn RS, Edeline J, Reig M, Galle PR. Systemic therapy for intermediate and advanced hepatocellular carcinoma: Sorafenib and beyond. *Cancer Treat Rev.* 2018;68:16-24.
 368. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;379(1):54-63.
 369. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(2):282-96.
 370. Zhu AX, Park JO, Ryoo BY, Yen CJ, Poon R, Pastorelli D, et al. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(7):859-70.
 371. Finn RS, Ryoo BY, Merle P, Kudo M, Bouattour M, Lim HY, et al. Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2020;38(3):193-202.
 372. Mathew AS, Atenafu EG, Owen D, Maurino C, Brade A, Brierley J, et al. Long term outcomes of stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma without macrovascular invasion. *Eur J Cancer.* 2020;134:41-51.
 373. Tabrizian P, Jibara G, Shrager B, Schwartz M, Roayaie S. Recurrence of hepatocellular cancer after resection: patterns, treatments, and prognosis. *Annals of surgery.* 2015;261(5):947-55.
 374. Toubert C, Guiu B, Al Taweel B, Assenat E, Panaro F, Souche FR, et al. Prolonged Survival after Recurrence in HCC Resected Patients Using Repeated Curative Therapies: Never Give Up! *Cancers.* 2022;15(1).
 375. Tampaki M, Papatheodoridis GV, Cholongitas E. Intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after resection: an update. *Clin J Gastroenterol.* 2021;14(3):699-713.

376. Chan AWH, Zhong J, Berhane S, Toyoda H, Cucchetti A, Shi K, et al. Development of pre and post-operative models to predict early recurrence of hepatocellular carcinoma after surgical resection. *J Hepatol.* 2018;69(6):1284-93.
377. Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Tateishi R, Fujishima T, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2005;129(1):122-30.
378. Foerster F, Hoppe-Lotichius M, Vollmar J, Marquardt JU, Weinmann A, Wörns MA, et al. Long-term observation of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation at a European transplantation centre. *United European Gastroenterol J.* 2019;7(6):838-49.
379. Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, Ohkubo T, Hasegawa K, Miyagawa S, et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol.* 2003;38(2):200-7.
380. Milana F, Polidoro MA, Famularo S, Lleo A, Boldorini R, Donadon M, et al. Surgical Strategies for Recurrent Hepatocellular Carcinoma after Resection: A Review of Current Evidence. *Cancers.* 2023;15(2).
381. Chan KM, Wu TH, Cheng CH, Lee CF, Wu TJ, Chou HS, et al. Advantage of early liver transplantation whenever indicated for hepatocellular carcinoma recurrence after primary liver resection. *Biomed J.* 2019;42(5):335-42.
382. Altekruse SF, McGlynn KA, Dickie LA, Kleiner DE. Hepatocellular carcinoma confirmation, treatment, and survival in surveillance, epidemiology, and end results registries, 1992-2008. *Hepatology.* 2012;55(2):476-82.
383. 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;45(4):336-41.
384. Ivanics T, Rajendran L, Abreu PA, Claasen M, Shwaartz C, Patel MS, et al. Long-term outcomes of ablation, liver resection, and liver transplant as first-line treatment for solitary HCC of 3 cm or less using an intention-to-treat analysis: A retrospective cohort study. *Ann Med Surg (Lond).* 2022;77:103645.
385. 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;107(4):569-77; quiz 78.
386. Mehta N, Heimbach J, Harnois DM, Sapisochin G, Dodge JL, Lee D, et al. Validation of a Risk Estimation of Tumor Recurrence After Transplant (RETREAT) Score for Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Liver Transplant. *JAMA Oncol.* 2017;3(4):493-500.

387. Tan DJH, Wong C, Ng CH, Poh CW, Jain SR, Huang DQ, et al. A Meta-Analysis on the Rate of Hepatocellular Carcinoma Recurrence after Liver Transplant and Associations to Etiology, Alpha-Fetoprotein, Income and Ethnicity. *J Clin Med*. 2021;10(2).
388. Bodzin AS, Lunsford KE, Markovic D, Harlander-Locke MP, Busuttill RW, Agopian VG. Predicting Mortality in Patients Developing Recurrent Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation: Impact of Treatment Modality and Recurrence Characteristics. *Annals of surgery*. 2017;266(1):118-25.
389. 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;10(1):35-43.
390. Sharma P, Welch K, Hussain H, Pelletier SJ, Fontana RJ, Marrero J, et al. Incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation in the MELD era. *Digestive diseases and sciences*. 2012;57(3):806-12.
391. Sternby Eilard M, Holmberg E, Naredi P, Soderdahl G, Rizell M. Addition of alfa fetoprotein to traditional criteria for hepatocellular carcinoma improves selection accuracy in liver transplantation. *Scand J Gastroenterol*. 2018;53(8):976-83.
392. Agopian VG, Harlander-Locke M, Zarrinpar A, Kaldas FM, Farmer DG, Yersiz H, et al. A novel prognostic nomogram accurately predicts hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: analysis of 865 consecutive liver transplant recipients. *J Am Coll Surg*. 2015;220(4):416-27.
393. Ekpanyapong S, Philips N, Loza BL, Abt P, Furth EE, Tondon R, et al. Predictors, Presentation, and Treatment Outcomes of Recurrent Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation: A Large Single Center Experience. *J Clin Exp Hepatol*. 2020;10(4):304-15.
394. Kumar V, Shinagare AB, Rennke HG, Ghai S, Lorch JH, Ott PA, et al. The Safety and Efficacy of Checkpoint Inhibitors in Transplant Recipients: A Case Series and Systematic Review of Literature. *Oncologist*. 2020;25(6):505-14.
395. Rudolph M, Shah SA, Quillin R, Lemon K, Olowokure O, Latif T, et al. Immune checkpoint inhibitors in liver transplant: a case series. *J Gastrointest Oncol*. 2023;14(2):1141-8.
396. Young S, Sanghvi T, Sharma S, Richardson C, Rubin N, Richards M, et al. Local recurrence following complete radiologic response in patients treated with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Diagn Interv Imaging*. 2022;103(3):143-9.
397. Murali AR, Patil S, Phillips KT, Voigt MD. Locoregional Therapy With Curative Intent Versus Primary Liver Transplant for Hepatocellular Carcinoma: Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation*. 2017;101(8):e249-e57.
398. Kaplan DE, Ripoll C, Thiele M, Fortune BE, Simonetto DA, Garcia-Tsao G, et al. AASLD Practice Guidance on risk stratification and

- management of portal hypertension and varices in cirrhosis. Hepatology. 2023.
399. Bargetzi L, Brack C, Herrmann J, Bargetzi A, Hersberger L, Bargetzi M, et al. Nutritional support during the hospital stay reduces mortality in patients with different types of cancers: secondary analysis of a prospective randomized trial. *Ann Oncol*. 2021;32(8):1025-33.
 400. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clinical nutrition*. 2017;36(3):623-50.
 401. Socialstyrelsen. Att förebygga och behandla undernäring. Kunskapsstöd i hälso- och sjukvård och socialtjänst 2019 [Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/kunskapsstod/2023-3-8440.pdf>].
 402. Borhofen SM, Gerner C, Lehmann J, Fimmers R, Görtzen J, Hey B, et al. The Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool Is an Independent Predictor of Deterioration of Liver Function and Survival in Cirrhosis. *Digestive diseases and sciences*. 2016;61(6):1735-43.
 403. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clinical nutrition*. 2017;36(1):11-48.
 404. Marin Caro MM, Laviano A, Pichard C. Nutritional intervention and quality of life in adult oncology patients. *Clinical nutrition*. 2007;26(3):289-301.
 405. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol*. 2019;70(1):172-93.
 406. Italian Multicentre Cooperative. Nutritional status in cirrhosis. Italian Multicentre Cooperative Project on Nutrition in Liver Cirrhosis. *J Hepatol*. 1994;21(3):317-25.
 407. Cancercentrum. Nationellt vårdprogram för levercirros 2022 [Available from: <https://d2flujgsl7escs.cloudfront.net/external/Nationellt-vardprogram-for-levercirros.pdf>].
 408. Wrighton LJ, O'Bosky KR, Namm JP, Senthil M. Postoperative management after hepatic resection. *J Gastrointest Oncol*. 2012;3(1):41-7.
 409. Søreide JA, Deshpande R. Post hepatectomy liver failure (PHLF) - Recent advances in prevention and clinical management. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2021;47(2):216-24.
 410. Sektionen för dietister inom onkologi. Nutritionsvård av patienter med cancer i palliativt skede 2015 [Available from: <https://dio-nutrition.se/>].
 411. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clinical nutrition*. 2021;40(5):2898-913.

412. Boehlke C, Joos L, Coune B, Becker C, Meerpohl JJ, Buroh S, et al. Pharmacological interventions for pruritus in adult palliative care patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;4(2023):Cd008320.
413. Hardy J, Haywood A, Rickett K, Sallnow L, Good P. Practice review: Evidence-based quality use of corticosteroids in the palliative care of patients with advanced cancer. *Palliat Med*. 2021;35(3):461-72.
414. Karim K. Diagnosis, treatment and management of pruritus. *British journal of nursing* (Mark Allen Publishing). 2011;20(6):356-61.
415. Hansen L, Dieckmann NF, Kolbeck KJ, Naugler WE, Chang MF. Symptom Distress in Patients With Hepatocellular Carcinoma Toward the End of Life. *Oncology nursing forum*. 2017;44(6):665-73.
416. Lee JM, Jang BK, Lee YJ, Choi WY, Choi SM, Chung WJ, et al. Survival outcomes of hepatic resection compared with transarterial chemoembolization or sorafenib for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *Clin Mol Hepatol*. 2016;22(1):160-7.
417. Mikoshiba N, Miyashita M, Sakai T, Tateishi R, Koike K. Depressive symptoms after treatment in hepatocellular carcinoma survivors: prevalence, determinants, and impact on health-related quality of life. *Psychooncology*. 2013;22(10):2347-53.
418. Mudumbi SK, Bourgeois CE, Hoppman NA, Smith CH, Verma M, Bakitas MA, et al. Palliative Care and Hospice Interventions in Decompensated Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma: A Rapid Review of Literature. *Journal of palliative medicine*. 2018;21(8):1177-84.
419. Fan SY, Eiser C, Ho MC. Health-related quality of life in patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(7):559-64 e1-10.
420. Hansen L, Rosenkranz SJ, Wherity K, Sasaki A. Living With Hepatocellular Carcinoma Near the End of Life: Family Caregivers' Perspectives. *Oncology nursing forum*. 2017;44(5):562-70.
421. Lee HH, Chiu CC, Lin JJ, Wang JJ, Lee KT, Sun DP, et al. Impact of preoperative anxiety and depression on quality of life before and after resection of hepatocellular carcinoma. *Journal of affective disorders*. 2019;246:361-7.
422. Chie WC, Yu F, Li M, Baccaglini L, Blazeby JM, Hsiao CF, et al. Quality of life changes in patients undergoing treatment for hepatocellular carcinoma. *Qual Life Res*. 2015;24(10):2499-506.
423. Hu Y, Liu T, Li F. Association between dyadic interventions and outcomes in cancer patients: a meta-analysis. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2019;27(3):745-61.
424. Sternby Eilard M, Hagstrom H, Mortensen KE, Wilsgaard T, Vagnildhaug OM, Dajani O, et al. Quality of life as a prognostic factor for survival in hepatocellular carcinoma. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2018;38(5):885-94.
425. Harimoto N, Yoshizumi T, Inokuchi S, Itoh S, Adachi E, Ikeda Y, et al. Prognostic Significance of Preoperative Controlling Nutritional

- Status (CONUT) Score in Patients Undergoing Hepatic Resection for Hepatocellular Carcinoma: A Multi-institutional Study. *Annals of surgical oncology*. 2018;25(11):3316-23.
426. Takagi K, Umeda Y, Yoshida R, Nobuoka D, Kuise T, Fushimi T, et al. Preoperative Controlling Nutritional Status Score Predicts Mortality after Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma. *Digestive surgery*. 2018.
 427. Blazeby JM, Currie E, Zee BC, Chie WC, Poon RT, Garden OJ. 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. *Eur J Cancer*. 2004;40(16):2439-44.
 428. Chie WC, Blazeby JM, Hsiao CF, Chiu HC, Poon RT, Mikoshiba N, et al. International cross-cultural field validation of an European Organization for Research and Treatment of Cancer questionnaire module for patients with primary liver cancer, the European Organization for Research and Treatment of Cancer quality-of-life questionnaire HCC18. *Hepatology*. 2012;55(4):1122-9.
 429. Heffernan N, Cella D, Webster K, Odom L, Martone M, Passik S, et al. Measuring health-related quality of life in patients with hepatobiliary cancers: the functional assessment of cancer therapy-hepatobiliary questionnaire. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20(9):2229-39.
 430. Tuominen L, Stolt M, Meretoja R, Leino-Kilpi H. Effectiveness of nursing interventions among patients with cancer: An overview of systematic reviews. *Journal of clinical nursing*. 2018.
 431. Hansen L, Rosenkranz SJ, Vaccaro GM, Chang MF. Patients With Hepatocellular Carcinoma Near the End of Life: A Longitudinal Qualitative Study of Their Illness Experiences. *Cancer nursing*. 2015;38(4):E19-27.
 432. Bower JE. The role of neuro-immune interactions in cancer-related fatigue: Biobehavioral risk factors and mechanisms. *Cancer*. 2019;125(3):353-64.
 433. Jean-Pierre P, Morrow GR, Roscoe JA, Heckler C, Mohile S, Janelins 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;116(14):3513-20.
 434. Bennett S, Pigott A, Beller EM, Haines T, Meredith P, Delaney C. Educational interventions for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11:Cd008144.
 435. Mohandas H, Jaganathan SK, Mani MP, Ayyar M, Rohini Thevi GV. Cancer-related fatigue treatment: An overview. *Journal of cancer research and therapeutics*. 2017;13(6):916-29.
 436. Loughney LA, West MA, Kemp GJ, Grocott MP, Jack S. Exercise interventions for people undergoing multimodal cancer treatment that includes surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;12:Cd012280.

437. 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;35(1):46-54.
438. Christian-Miller N, Frenette C. Hepatocellular cancer pain: impact and management challenges. *Journal of hepatocellular carcinoma*. 2018;5:75-80.
439. Carr BI, Pujol L. Pain at presentation and survival in hepatocellular carcinoma. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2010;11(10):988-93.
440. Chandok N, Watt KD. Pain management in the cirrhotic patient: the clinical challenge. *Mayo Clinic proceedings*. 2010;85(5):451-8.
441. 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;7(2):123-34.
442. DiJoseph K, Thorp A, Harrington A, Schmitz KH, Chinchilli VM, Stine JG. Physical Activity and Risk of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Digestive diseases and sciences*. 2023;68(3):1051-9.
443. Burke S, Wurz A, Bradshaw A, Saunders S, West MA, Brunet J. Physical Activity and Quality of Life in Cancer Survivors: A Meta-Synthesis of Qualitative Research. *Cancers*. 2017;9(5).
444. Correia IR, Cardoso V, Cargaleiro C, Magalhães JP, Hetherington-Rauth M, Rosa GB, et al. Effects of home-based exercise programs on physical fitness in cancer patients undergoing active treatment: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Sci Med Sport*. 2023;26(4-5):222-31.
445. Koya S, Kawaguchi T, Hashida R, Goto E, Matsuse H, Saito H, et al. Effects of in-hospital exercise on liver function, physical ability, and muscle mass during treatment of hepatoma in patients with chronic liver disease. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2017;47(3):E22-e34.
446. Koya S, Kawaguchi T, Hashida R, Hirota K, Bekki M, Goto E, et al. Effects of in-hospital exercise on sarcopenia in hepatoma patients who underwent transcatheter arterial chemoembolization. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(3):580-8.
447. Martínez-Vizcaíno V, Caverro-Redondo I, Reina-Gutiérrez S, Gracia-Marco L, Gil-Cosano JJ, Bizzozero-Peroni B, et al. Comparative effects of different types of exercise on health-related quality of life during and after active cancer treatment: A systematic review and network meta-analysis. *J Sport Health Sci*. 2023;12(6):726-38.
448. Tandon P, Ismond KP, Riess K, Duarte-Rojo A, Al-Judaibi B, Dunn MA, et al. Exercise in cirrhosis: Translating evidence and experience to practice. *J Hepatol*. 2018;69(5):1164-77.
449. Tanriverdi A, Ozcan Kahraman B, Ergin G, Karadibak D, Savci S. Effect of exercise interventions in adults with cancer receiving palliative care: a systematic review and meta-analysis. *Supportive care in*

- cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 2023;31(4):205.
450. Peterson C. [Natural remedies--self care at your own risk! Danger of unknown adverse effects and interactions with "common" medications]. *Lakartidningen*. 2005;102(44):3200-1.
 451. 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;131(11):2612-21.
 452. 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;19(1):78-85.
 453. 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;37(5):473-8.
 454. Svensk Gastrenterolisk Förening. Nationellt vårdprogram för Levertransplantation, 2023 2023 [Available from: <https://svenskgastronterologi.se/kunskap/nationellt-varldprogram-for-levertransplantation-2020/>].
 455. Lee DD, Sapisochin G, Mehta N, Gorgen A, Musto KR, Hajda H, et al. Surveillance for HCC After Liver Transplantation: Increased Monitoring May Yield Aggressive Treatment Options and Improved Postrecurrence Survival. *Transplantation*. 2020;104(10):2105-12.
 456. An C, Choi YA, Choi D, Paik YH, Ahn SH, Kim MJ, et al. Growth rate of early-stage hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2015;21(3):279-86.
 457. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;68(2):723-50.
 458. Liu D, Fong DY, Chan AC, Poon RT, Khong PL. Hepatocellular carcinoma: surveillance CT schedule after hepatectomy based on risk stratification. *Radiology*. 2015;274(1):133-40.
 459. Aggarwal A, Te HS, Verna EC, Desai AP. A National Survey of Hepatocellular Carcinoma Surveillance Practices Following Liver Transplantation. *Transplant Direct*. 2021;7(1):e638.
 460. Alshahrani AA, Ha SM, Hwang S, Ahn CS, Kim KH, Moon DB, et al. Clinical Features and Surveillance of Very Late Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Liver Transplantation. *Ann Transplant*. 2018;23:659-65.

KAPITEL 22

Vårdprogramgruppen

22.1 Vårdprogramgruppens sammansättning

Den nationella arbetsgruppen består av en representant per regionalt cancercentrum samt en ordförande som utsetts av RCC i samverkan. Gruppen har eftersträvat multiprofessionalitet med representanter för de olika vårdnivåer som är engagerade i patientens vårdflöde. Utöver detta har patientföreträdare deltagit.

22.2 Vårdprogramgruppens medlemmar

RCC Mellansverige

Ann-Sofi Duberg, överläkare, infektion, Universitetssjukhuset Örebro

Charlotte Ebeling Barbier, överläkare, radiologi, Akademiska sjukhuset

Eva-Lena Syrén, överläkare, kirurgi, Akademiska sjukhuset

Henning Karlsson, specialistläkare, onkologi, Akademiska sjukhuset

Jelena Jotanovic, specialistläkare, patologi, Akademiska sjukhuset

Jozef Urdzik, överläkare, kirurgi, Akademiska sjukhuset

Ulf Johnson, överläkare, radiologi, Akademiska sjukhuset

Ylva Karlsson, överläkare, klinisk genetik, Akademiska sjukhuset

RCC Norr

Agnes Ling, specialistläkare, patologi, Norrlands universitetssjukhus

Hanna Nyström, överläkare, leverkirurgi, Norrlands universitetssjukhus

Mårten Werner, överläkare, hepatologi, Norrlands universitetssjukhus



Oskar Hemmingsson, överläkare, leverkirurgi, Norrlands universitetssjukhus

Roberto Valente, överläkare, gastroenterologi, Norrlands universitetssjukhus

Stina Lindblad, specialistläkare, onkologi, Norrlands universitetssjukhus

RCC Stockholm-Gotland

Agata Sasor, överläkare, patologi, Karolinska Universitetssjukhuset

Alexander Valdman, överläkare, onkologi/strålning, Karolinska
Universitetssjukhuset

Anna Abrahamsson, överläkare, hepatologi, Karolinska Universitetssjukhuset

Antti Oksanen, överläkare, hepatologi, Karolinska Universitetssjukhuset

Aristeidis Grigoriadis, radiologi, Karolinska Universitetssjukhuset

Carl Jorns, överläkare, transplantation, Karolinska Universitetssjukhuset

Carlos Fernandez Moro, överläkare, patologi, Karolinska Universitetssjukhuset

Catarina Lindqvist, dietist, gastroenterologi/hepatologi, Karolinska
Universitetssjukhuset

Christina Villard, överläkare, transplantation, Karolinska Universitetssjukhuset,

Henrik Edvardsson, överläkare, cytologi, Karolinska Universitetssjukhuset

Inger Keussen, överläkare, radiologi, Karolinska Universitetssjukhuset,

Jacob Fredman, överläkare, leverkirurgi, Karolinska Universitetssjukhuset

Johan Fridegren, överläkare, allmänmedicin/palliativ medicin, ASIH
Stockholm södra

Johanna Eknert, specialistläkare, onkologi, Karolinska Universitetssjukhuset

Lennart Blomqvist, överläkare, radiologi, Karolinska Universitetssjukhuset

Mats Andersson, överläkare, radiologi, Karolinska Universitetssjukhuset,

Nikolaos Kartalis, överläkare, radiologi, Karolinska Universitetssjukhuset

Per Stål, överläkare, hepatologi, Karolinska Universitetssjukhuset

Sam Ghazi, överläkare, patologi, Karolinska Universitetssjukhuset

Soo Aleman, överläkare, hepatologi/infektion, Karolinska
Universitetssjukhuset

Staffan Wahlin, överläkare, gastroenterologi, Karolinska Universitetssjukhuset

Stefan Gilg, överläkare, kirurgi, Karolinska Universitetssjukhuset

Olof Danielsson, överläkare, patologi, Karolinska Universitetssjukhuset

RCC Syd

Carin Wibacke, sjuksköterska, kirurgi, Skånes universitetssjukhus

Danyil Kuznyecov, patologi, Skånes universitetssjukhus

Emma Nilsson, överläkare, hepatologi, Skånes universitetssjukhus

Erik Baubeta Fridh, överläkare, radiologi, Skånes universitetssjukhus,

Fredrik Holmquist, överläkare, radiologi, Skånes universitetssjukhus

Jenny Lundmark Rystedt, överläkare, Skånes universitetssjukhus

Margareta Heby, överläkare, onkologi, Skånes universitetssjukhus

RCC Sydöst

Aysun Erbahceci Salik, ST-läkare, radiologi, Universitetssjukhuset i Linköping

Hakon Andersen Blomstrand, specialistläkare, patologi, Universitetssjukhuset i
Linköping

Henrik Stjernman, specialistläkare, hepatologi, Universitetssjukhuset i
Linköping

Jenny Drott, specialistsjuksköterska, kirurgi, Universitetssjukhuset i Linköping

Linda Lundgren, överläkare, kirurgi, Universitetssjukhuset i Linköping



Lotta Lundgren, överläkare, onkologi, Universitetssjukhuset i Linköping

Martin Henriksson, lektor/docent, hälsoekonomi, Linköpings universitet

Mattias Ekstedt, Biträdande professor/överläkare, Universitetssjukhuset i Linköping

Per Sandström, överläkare, leverkirurgi, Universitetssjukhuset i Linköping

Simone Ignatova, överläkare, patologi, Universitetssjukhuset i Linköping

Wolf Bartholomä, överläkare, radiologi, Universitetssjukhuset i Linköping

RCC Väst

Ali Mashalla Åhre, läkare, radiologi, Skaraborgs sjukhus

Andreas Schult, överläkare, transplantation, Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Anna Cederborg, överläkare, hepatologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Catarina Åsberg, nationell vårdprogramhandläggare, RCC Väst

Christian Cahlin, överläkare, transplantation, Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Helena Taflin, överläkare, transplantation, Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Juan Vaz, specialistläkare, hepatologi, Hallands sjukhus

Magnus Rizell, överläkare, transplantation, Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Malin Sternby Eilard, överläkare, transplantation, Sahlgrenska
Universitetssjukhuset

Mats Wolving, överläkare, radiologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Mia Johansson, specialistläkare, onkologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Sten Carlson, patientföreträdare PALEMA

22.3 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen

Följande personer medverkade till den föregående versionen av vårdprogrammet: Christer Andersson, Elisabet Axelsson, Gordana Grujic, Johan Haux, Bengt Isaksson, Sirje Laur, Gert Lindell, Peter Naredi, Ann-Sofie Rehnberg, Cecilia Strömberg och Hans Verbaan.

22.4 Jäv och andra bindningar

Enstaka vårdprogramdeltagare har deltagit i rådgivande aktivitet gentemot några läkemedelsbolag. Detta har beaktats och har inte tillåtit påverka rekommendationerna i detta vårdprogram. Kopior av hela gruppens jävsdeklarationer, inklusive föreläsaruppdrag, går att få från Regionalt cancercentrum Väst.

22.5 Vårdprogrammets förankring

Vårdprogrammet har utarbetats på uppdrag av RCC:s samverkansgrupp, vilken utsett Magnus Rizell till vårdprogramgruppens ordförande.

Remissversionen av version 4.0 har publicerats öppet på cancercentrum.se. Remissversionen har gått till regionernas linjeorganisationer för kommentarer om organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av vårdprogrammet samt till specialist-, professions- och patientföreningar för övriga synpunkter på innehållet. Under remissrundan har nedan listade organisationer lämnat synpunkter på vårdprogrammets innehåll. Utöver dessa har svar inkommit från läkemedelsföretag, enskilda kliniker och enskilda företrädare för patienter och profession.

- Biobanksrådet
- Distriktssköterskeföreningen (DSF) i Sverige
- Fysioterapeuterna - Sektionen för onkologisk och palliativ fysioterapi
- Läkemedelsverket
- Medicintekniska produktrådets (MTP) beredningsgrupp
- Nationella primärvårdsrådet
- Nationell arbetsgrupp (NAG) Cancergenomik och molekylär patologi
- Nationell arbetsgrupp cancerläkemedel (NAC)
- Nationell arbetsgrupp (NAG) Cancerprevention
- Nationell vårdprogramgrupp för cancerrehabilitering



- Norra sjukvårdsregionen
- Patient- och närståenderådet vid RCC väst
- Regionalt programområde barns och ungdomars hälsa (RPO BU), Region Stockholm
- Regionalt programområde (RPO) Medicinsk diagnostik, Region Stockholm
- Region Dalarna
- Region Halland
- Region Kalmar län
- Region Kronoberg
- Region Skåne
- Region Stockholm
- Region Uppsala
- Region Västmanland
- Region Örebro län
- Sahlgrenska Comprehensive Cancer Center (CCC)
- Samordningsråd geriatrik i Västra Götalandsregionen
- Sydöstra sjukvårdsregionen
- Svensk förening för övre abdominell kirurgi (SFÖAK)
- Svensk sjuksköterskeförening, Sjuksköterskor i cancervård och Nationella föreningen för sjuksköterskor i kirurgisk vård
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)
- Västra Götalandsregionen

Efter sammanställning av de inkomna synpunkterna, och revidering som följd av den, har vårdprogrammet bearbetats och godkänts av vårdprogramgruppen och fastställts av RCC i samverkan.

BILAGA 1

Kvalitetsdokument för patologi

Svensk förening för patologi har tagit fram KVASt-dokument för HCC, se sidan [KVASt-dokument](#).



Regionala cancercentrum – regionernas nationella samverkan inom cancervården.
Med patienter och närstående för hela människan, i dagens och framtidens cancervård.
www.cancercentrum.se