

Leverkreft ved akutt porfyrisykdom



Av Carl Michael Baravelli,
ph.d.-kandidat,
Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer (NAPOS),
Laboratorium for klinisk biokjemi,
Haukeland Universitetssykehus



Roy Miodini Nilsen,
førsteamanuensis, ph.d.,
Høgskulen på Vestlandet



Sverre Sandberg,
professor, dr.med., Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer (NAPOS), Laboratorium for klinisk biokjemi, Haukeland Universitetssykehus, Institutt for global helse og samfunnsmedisin, Universitetet i Bergen, Norsk kvalitetsforbedring av laboratorieundersøkelser (NOKLUS), Haraldsplass Diakonale sykehus



Mette Christophersen Tollånes,
lege, ph.d.,
Senter for sykdomsbyrde,
Folkehelseinstituttet,
Bergen



Aasne K. Aarsand,
overlege, ph.d.,
Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer (NAPOS),
Laboratorium for klinisk biokjemi,
Haukeland Universitetssykehus,
Norsk kvalitetsforbedring av laboratorieundersøkelser (NOKLUS),
Haraldsplass Diakonale sykehus

Det har lenge vært kjent at primær leverkreft forekommer hyppigere hos personer som har akutte porfyrisykdommer enn hos andre. En nylig utført studie ved Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer (NAPOS) bekrefter dette funnet i Norge. Studien er den største av sitt slag i verden og gir et bedre anslag for risikoen for primær leverkreft enn tidligere studier.

Akutt porfyrisykdom er en samlebetegnelse for tre sjeldne arvelige porfyrisykdommer; akutt intermitterende porfyri (AIP), porphyria variegata (PV) og hereditær koproporfyri (HCP). Sykdommene kjennetegnes ved opphopning av porfyriener og/eller porfyriinforstadiene porfobilinogen (PBG) og delta-aminolevulinsyre (ALA) i leveren. Sykdommene

arves autosomt dominant, men klinisk penetrans er lav. De fleste som er genetisk disponert for en av disse porfyrisykdommene, vil aldri få symptomatisk sykdom.¹

Symptomer før puberteten er svært uvanlig, og kvinner har oftere mer alvorlig sykdom enn menn.² Sykdommene gir såkalte akutte anfall karakterisert av intense magesmerter, muskelsmerter, kvalme, oppkast og et spektrum av nevrologiske og psykiske symptomer. Elektrolyttforstyrrelser, tachycardi og hypertensjon forekommer hyppig. I tillegg får pasienter med PV og HCP ofte hudsymptomer på grunn av overfølsomhet for lys.

Akutt porfyrisykdom er ansett for å være en risikofaktor for primær leverkreft,^{3,4} men hvor sterk denne sammenhengen er har variert mellom studier. Levercirrhose, som påvises hos over 80 % av personer med primær leverkreft,⁵ ses vanligvis ikke hos porfyripasienter med primær leverkreft.^{3,4} Målet med denne studien var å undersøke risikoen for primær leverkreft hos personer med akutte porfyrisykdommer, og å se om risikoen var forskjellig hos menn og kvinner.

Metode

Alle norske innbyggere som var 18 år eller eldre i perioden 2000-2011, ble inkludert i studien. Referansepopulasjonen omfattet 4 398 546 voksne. Data fra Folkeregisteret ble koblet med Norsk porfyriregister, der 73 % av personer med porfyrisykdom diagnostisert ved Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer (NAPOS) deltar. Diagnosene er basert på biokjemiske og/eller DNA-analyser utført ved Laboratorium for klinisk biokjemi og Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin ved Haukeland Universitetssykehus. Det ble indentifisert 251 personer i populasjonen med akutte porfyrisykdommer (AIP, n = 222; PV, n = 21; og HCP, n = 8). Personer med kreftdiagnose ble indentifisert ved hjelp av data fra Kreftregisteret. Studien ble godkjent av Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) (ref nr.: 2012-2021).

Årlig insidens ble beregnet ved å dividere antall nye krefttilfeller i hele studieperioden på antall observerte personår. Cox proporsjonal hazard regresjonsmodeller ble brukt til å estimere hazard ratio, som tolkes som en relativ risiko. De potensielle konfundrende faktorene kjønn, alder og utdanning (som er knyttet til uobserverte livsstilsfaktorer) ble inkludert i de justerte modellene. Modellene ble videre stratifisert for kjønn, og analyser ble gjennomført med deltakere i alderen 50 år eller eldre og hos dem med selvrapportert aktiv porfyrisykdom. For å undersøke forskjeller i risiko mellom kvinner og menn, ble det utført et systematisk litteratursøk og metaanalyse av våre resultater og resultater fra tidligere publiserte studier.

Resultater

Ni deltakere med akutt porfyrisykdom var registrert med diagnosen primær leverkreft (AIP = 8, PV = 1), og alle var 50 år eller eldre. Primær leverkreft var den vanligste kreftformen blant personer med akutte porfyrisykdommer og utgjorde 30 % av kreftdiagnosene i denne pasientgruppen, sammenlignet med 0,6 % i den generelle befolkningen.

For personer med akutt porfyrisykdom var den årlige forekomsten av primær leverkreft 0,35 % og hos dem som var 50 år eller eldre, 0,63 %. Å justere for kjønn, alder og utdanning hadde liten innvirkning på risikoestimatene. Risikoen for primær leverkreft var 108 ganger høyere hos personer med akutt porfyrisykdom sammenlignet med den generelle befolkningen [95 % konfidensintervall (KI) 56-207]. Kvinner hadde 168 (95 % KI: 75-376) og menn 70 (95 % KI: 22-217) ganger økt risiko for primær leverkreft. Personer med selvrapportert aktiv sykdom hadde 160 ganger økt risiko (95 % KI: 80-321).

Seks av de ni primære leverkrefttilfellene forekom hos kvinner (67 %) sammenlignet med 545 av 1 478 primær leverkreft-tilfellene (37 %) i referansepopulasjonen (p-verdi for forskjell i andel = 0,07). Meta-analysen basert på 11 studier viste videre at risikoen for primær leverkreft er høyere hos kvinner enn hos menn.

Enkelte studier har vist at personer med høye nivåer av porfyrinforstadier har høyere risiko for primær leverkreft enn de som har normale nivåer. Vi kunne dessverre ikke undersøke dette da vi ikke hadde nødvendige data tilgjengelige.

Styrker og svakheter ved studien

At man kunne utføre en kohortstudie med hele den norske befolkningen, er en viktig styrke. Alle norske voksne med risiko for førstegangs kreftsykdom i årene 2000 til 2011 ble inkludert. I tillegg var dekningsgraden rimelig god for eksponeringen (akutt porfyrisykdom) og svært god for utfallet (primær leverkreft). Kreftregisterets data anses som pålitelige, nøyaktige og fullstendige.⁶



73 % av pasienter med kjent porfyri sykdom i Norge var inkludert i studien. 60 % av deltakerne oppgav at de hadde hatt symptomer på sykdommen, noe som er betydelig høyere enn forventet og kan skyldes at data er pasientrapportert. I tillegg er det sannsynlig at personer med aktiv sykdom er mer motiverte for å delta i det norske porfyriregisteret enn de som er genetisk disponert. Hvis alle som ikke samtykket likevel hadde deltatt (n = 93), og ingen av dem hadde fått primær leverkreft, ville vi ha observert maksimalt 0,09 % reduksjon i estimert årlig incidens av primær leverkreft, noe som fortsatt ville vært betydelig høyere enn for den generelle befolkningen. Vi konkluderer derfor med at deltagelsesprosenten i porfyriregisteret ikke hadde stor innvirkning på resultatene.

Alkoholbruk kan utløse akutte anfall av porfyri og er en kjent risikofaktor for primær leverkreft.⁷ Hvis alkoholbruk var ulik fordelt mellom personer med akutt porfyri sykdom og den generelle befolkningen, kunne dette ha påvirket resultatene. Det er imidlertid lite som tyder på at alkoholforbruk blant personer med akutt porfyri sykdom er annerledes enn i resten av befolkningen. Å kontrollere for utdanning som et mål for livsstilsfaktorer, hadde dessuten liten innvirkning på resultatene.

Tolkning av resultatene

Årsaken til økt forekomst av primær leverkreft hos personer med akutt porfyri sykdom er ikke fastlagt, men to hypoteser er blitt foreslått. Den første går ut på at ALA, som akkumuleres hos pasienter med AIP, kan virke som en pro-oksidant og være kreftfremkallende.⁸ Den andre hypotesen er at dysfunksjonell hemsyntese kan spille en rolle i tumorutvikling.⁹ I

meta-analysen fant vi en kjønnsforskjell i risiko for primær leverkreft hos personer med akutt porfyri sykdom. Generelt er symptomatisk akutt porfyri sykdom vanligere hos kvinner enn menn,² noe som kanskje kan forklare den observerte kjønnsforskjellen i risiko for primær leverkreft.

Anbefalinger

To svenske studier hevder at screening hos voksne over 50 år med akutt porfyri sykdom kan føre til tidligere tumordeteksjon og redusert dødelighet.^{3,10} For de som har høy risiko for primær leverkreft, anbefaler European Association for Liver Study (EASL) og European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ultralydsscreening av lever hver sjette måned.¹¹ Ultralyd er ansett å ha tilstrekkelig sensitivitet og spesifisitet til å oppdage leverkreft.¹² Det foreslåtte seks måneders lange screeningintervallet er begrunnet i den gjennomsnittlige doblingshastigheten av hepatocytter. ■

KONKLUSJON

Våre funn er i samsvar med tidligere studier som viser at personer med akutt porfyri sykdom, og spesielt personer med AIP, har økt risiko for primær leverkreft. Per i dag anbefaler NAPOS at alle personer over 50 år som har hatt symptomatisk sykdom, eller er genetisk disponert, går til ultralydundersøkelse av leveren årlig. Våre funn understreker viktigheten av dette samt gir grunn til å utrede om screeningintervallet bør endres til hver sjette måned.

Referanser

1. Elder G, Harper P, Badminton M, et al. The incidence of inherited porphyrias in Europe. *J Inherit Metab Dis* 2013;36:849-857.
2. Bylesjo I, Wikberg A, Andersson C. Clinical aspects of acute intermittent porphyria in northern Sweden: a population-based study. *Scand J Clin Lab Invest* 2009;69:612-618.
3. Sardh E, Wahlin S, Bjornstedt M, et al. High risk of primary liver cancer in a cohort of 179 patients with Acute Hepatic Porphyria. *J Inherit Metab Dis* 2013 :1063-1071.
4. Andant C, Puy H, Bogard C, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with acute hepatic porphyria: frequency of occurrence and related factors. *J Hepatol* 2000;32:933-939.
5. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, et al. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol* 2013;58:593-608.
6. Larsen IK, Smastuen M, Johannesen TB, et al. Data quality at the Cancer Registry of Norway: An overview of comparability, completeness, validity and timeliness. *European Journal of Cancer* 2009;45:1218-1231.
7. Hassan MM, Hwang LY, Hatten CJ, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology* 2002;36:1206-1213.
8. Onuki J, Teixeira PC, Medeiros MHG, et al. Is 5-aminolevulinic acid involved in the hepatocellular carcinogenesis of acute intermittent porphyria? *Cellular and Molecular Biology* 2002;48:17-26.
9. Schneider-Yin X, van Tuyl van Serooskerken AM, Siegesmund M, et al. Biallelic inactivation of protoporphyrinogen oxidase and hydroxymethylbilane synthase is associated with liver cancer in acute porphyrias. *J Hepatol* 2015;62:734-738.
10. Innala E, Andersson C. Screening for hepatocellular carcinoma in acute intermittent porphyria: a 15-year follow-up in northern Sweden. *J Intern Med* 2011;269:538-545.
11. European Association for Study of L, European Organisation for R, Treatment of C. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer* 2012;48:599-641.
12. Bolondi L. Screening for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *J Hepatol* 2003;39:1076-1084.