

Ökad risk för malignitet vid primär skleroserande kolangit

Levertransplantation behandlingsalternativ om kolangiokarcinom ej föreligger

Primär skleroserande kolangit (PSC) är en kronisk kolestatisk leversjukdom med starkt samband med inflammatorisk tarmsjukdom. Kolangiografiska fynd med multipla intra- och/eller extrahepatiska strikturer och dilatationer i gallträdet ger diagnosen om andra orsaker till striktur i gallträdet uteslutits. Etiologin är okänd, men sannolikt spelar immunförsvaret stor roll för utveckling och progress av PSC [1].

Sjukdomen kan vara asymtomatisk eller symtomatisk [2]. De vanligaste symtomen är klåda, ikterus, buksmärta och akut kolangit [3]. PSC är kroniskt progredierande hos både symtomatiska och asymtomatiska patienter, och leder till levercirros och tilltagande leversvikt. Medianöverlevnaden är tolv år, men sjukdomsförloppet är mycket variabelt och sjukdomen förlöper ofta i skov [2].

Symtom och komplikationer vid PSC redovisas i separat ruta.

Flera behandlingsstudier

Idag saknas medicinsk behandling som förhindrar sjukdomsprogress och förebygger komplikationer vid PSC. Penicillamin, kolchicin, kortikosteroider och andra immunsupprimerande droger, inklusive metotrexat, har prövats, men har idag ingen plats vare sig som singelbehandling eller utanför kliniska studier [4].

Vid tidig primär biliär cirros, en annan kolestatisk leversjukdom, har behandling med ursodeoxycholsyra (UDCA) viss gynnsam effekt; det finns idag flera mindre studier av effekten av

UDCA vid PSC. Gallsyrapolen berikas med denna vattenlösliga, atoxiska gallsyra som i princip saknar biverkningar. UDCA har dels en koleretisk effekt, dels en immunmodulerande effekt. Behandling med UDCA har i några studier visat sig förbättra levervärdena vid PSC [4].

Från Mayo-kliniken kommer den hittills största prospektiva randomiserade studien, i vilken 105 PSC-patienter följts i medeltal 2,9 år. Behandling med UDCA visade här ingen effekt vare sig på symtom, histologi eller sjukdomsprogress [5].

I en prospektiv, okontrollerad tysk studie på 65 PSC-patienter kombinerades UDCA och endoskopiska dilatationer. Denna kombinationsbehandling medförde signifikant ökad överlevnad jämfört med den förväntade överlevnaden i gruppen [6].

Eftersom PSC är en sjukdom med ett så variabelt sjukdomsförlopp och en medianöverlevnad på tolv år krävs en stor patientgrupp som randomiseras och följs under många år för att säkert kunna utvärdera en behandlingseffekt. Därför pågår för närvarande en multinationell, placebokontrollerad, dubbelblind UDCA-studie inom ramen för Sveriges internmedicinars leverklubb, där ca 250 PSC-patienter skall följas under fem år.

Endoskopiska dilatationer och stenting av dominanta strikturer kan vara värdefullt som symtomatisk behandling vid recidiverande kolangiter, buksmärter och ikterus [7]. Huruvida dilationsbehandling bromsar sjukdomsutveckling är ej undersökt. Endoskopisk behandling bör därför inte fördröja ställningstagande till levertransplantation.

Indikation för levertransplantation

PSC har under de senaste åren kommit att bli den vanligaste indikationen för levertransplantation i Norden. Prognosen är god, med en ettårsöverlevnad

Symtom och komplikationer vid primärskleroserande kolangit

Komplicationer till följd av:

Kronisk kolestas	Klåda, steatorré, osteoporos, vitaminbrist (A, D, E, K)
Portal hypertension och leversvikt	Ascites, varicer, encefalopati
Samband med ulcerös kolit	Ökad risk för koloncancer/dysplasi
Specifika komplikationer för PSC	Feber/kolangit, buksmärta, gallsten, dominanta strikturer, kolangiokarcinom

på ca 80 procent [8]. På grund av det variabla sjukdomsförloppet är det svårt att bestämma optimal tidpunkt för transplantation. PSC-patienter med cirros och tecken på leversvikt eller stigande bilirubinvärde bör alltid övervägas för levertransplantation om cancer inte påvisats. Det är viktigt att inte vänta för länge med att remittera PSC-patienten för transplantationsbedömning.

PSC och cancer i levern

PSC kan kompliceras av kolangiokarcinom, gallblåsecancer eller hepatocellulär cancer. Kolangiokarcinom, som är vanligast, drabbar 10–20 procent av patienter med PSC och kan uppträda hos patienter även utan levercirros [2, 3].

Diagnosen kolangiokarcinom vid PSC är mycket svår att ställa i det redan så destruerade gallträdet (Figur 1) [9]. Ultraljud och datortomografi har låg sensitivitet. Tumörerna är ofta bindvävsrika och det kan vara svårt att vid biopsi erhålla representativa tumörceller när en fokal leverförändring identi-

Författare

ANNIKA BERGQUIST

ST-läkare i gastroenterologi

ULRIKA BROMÉ

överläkare, docent; båda vid gastroenterologiskt centrum, Hudinge sjukhus.

fierats. Ofta diagnostiseras kolangiokarcinom först efter levertransplantation, då hela levern noggrant kan undersökas. Snabb klinisk försämring med tilltagande ikterus, viktnedgång, buksmärter och feber kan ge upphov till misstanke om att PSC-patienten har utvecklat kolangiokarcinom.

Det är emellertid inte möjligt att kliniskt skilja de PSC-patienter som utvecklat cancer från dem med cirros i slutstadium utan cancer [9]. Båda dessa grupper uppvisar bl a viktnedgång, tilltagande ikterus och buksmärter. Kolangiografiskt är det svårt att veta vilken av alla strikturer som är malign. Borstcytologi via endoskopet från gallgångsstrikturer har låg sensitivitet, men hög specificitet, och kan vara av diagnostiskt värde.

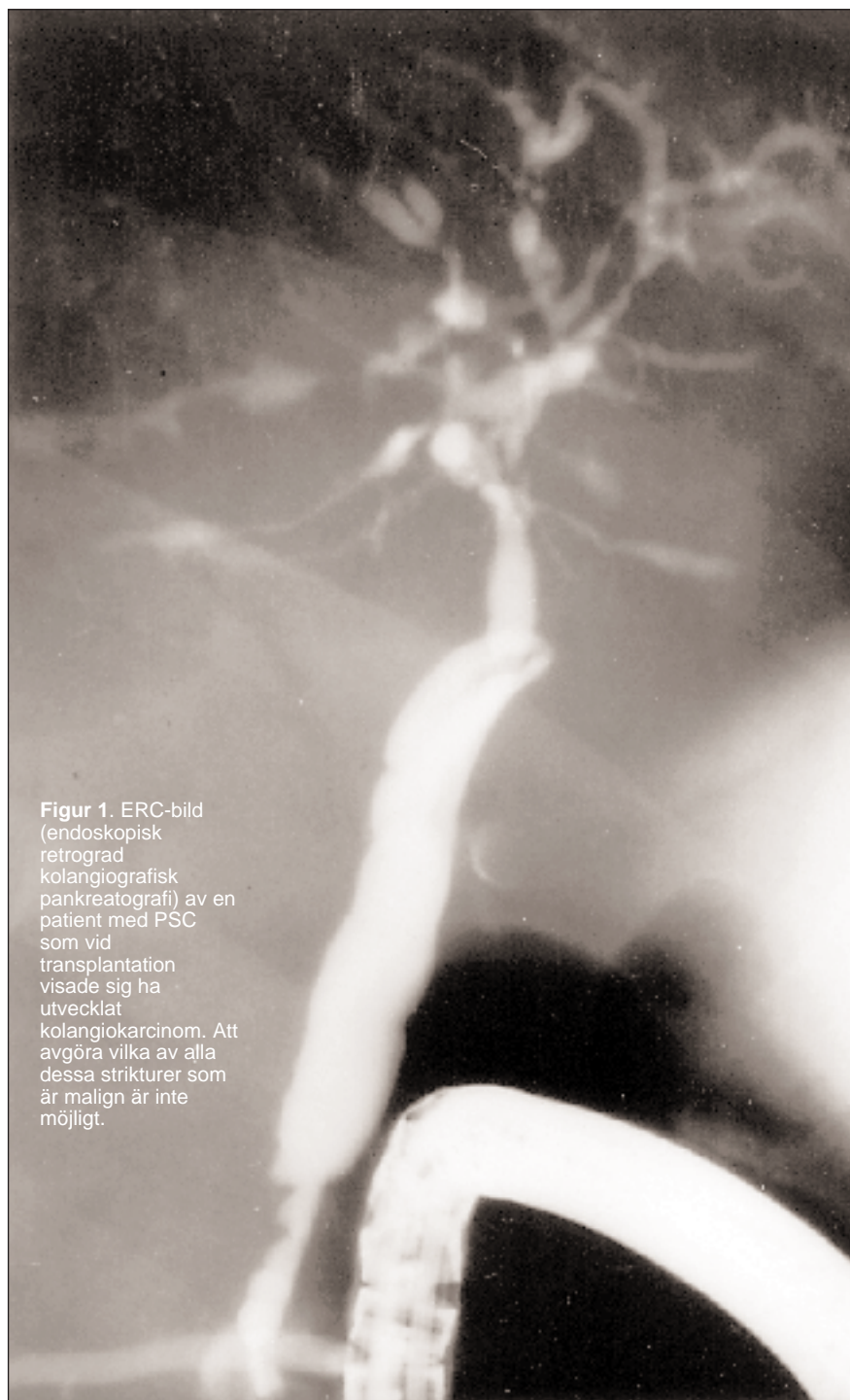
Tumörmarkörer

Förhöjda värden av tumörmarkörerna »carcinoembryonic antigen» (CEA) och »carbohydrate antigen» 19-9 (CA 19-9) kan stödja misstanken om tumörutveckling vid PSC. Dessa markörer är inte tumörspecifika och stiger även vid t ex bakteriella kolangititer. Att använda Ca 19-9 och CEA i kombination enligt formeln (CA 19-9 + (CEAx40)) > 400 kan öka sensitiviteten till 86 procent [10].

Vi saknar idag möjlighet att förutsäga vilka PSC-patienter som kommer att utveckla kolangiokarcinom. Patienter som löper ökad risk tycks vara dels de med inflammatorisk tarmsjukdom som utvecklat kolorektal cancer/dysplasi, dels rökare eller f d rökare [9, 11]. Det finns ingen behandling för kolangiokarcinom, och när en tumör väl har utvecklats leder levertransplantation nästan alltid till tumörrecidiv. Hepatocellulär cancer ses hos ca 2 procent av PSC-patienterna [12].

PSC och inflammatorisk tarmsjukdom

PSC har starkt samband med inflammatorisk tarmsjukdom, framför allt ul-



Figur 1. ERC-bild (endoskopisk retrograd kolangiografisk pankreatografi) av en patient med PSC som vid transplantation visade sig ha utvecklat kolangiokarcinom. Att avgöra vilka av alla dessa strikturer som är malign är inte möjligt.

cerös kolit. Ca 80 procent av patienter med PSC har inflammatorisk tarmsjukdom. Prevalensen PSC hos patienter med ulcerös kolit är 5,5 procent vid total ulcerös kolit; 0,5 procent vid distal kolit. Ulcerös kolit vid PSC karakteriseras av total utbredning och låg sjukdomsaktivitet [13]. PSC kan debutera antingen före eller efter den ulcerösa koliten.

Eftersom kolit vid PSC oftast har ett lugnt förlopp finns det risk för att diagnosen förbises, varför alla PSC-patienter bör genomgå koloskopi med multipla biopsier [14].

Sambandet mellan ulcerös kolit och PSC kan innebära speciella problem. PSC-patienter med portal hypertension och ileostomi kan utveckla peristomala varicer. Blödning från peristomala varicer är svårbehandlad [15] och motiverar remiss för ställningstagande till levertransplantation.

Vid proktokolektomi hos patienter med ulcerös kolit har konstruktion av bäckenreservoar kommit att bli den dominerande operationstypen. Kronisk ospecifik inflammation i slemhinnan i reservoaren (kronisk pouchit) är klart överrepresenterad hos patienter med PSC (60 procent) i jämförelse med patienter utan PSC (15 procent) [16].

Patienter med ulcerös kolit, framför allt de med lång sjukdomsduration och extensiv utbredning, löper en ökad risk att utveckla kolorektal cancer. PSC är också en oberoende riskfaktor för utveckling av kolorektal cancer hos patienter med ulcerös kolit [11, 17].

Orsaken till att patienter med PSC löper särskilt stor risk att utveckla kolondysplasi är okänd. Den större andelen sekundära gallsyror som ses vid kolestatisk leversjukdom har föreslagits som förklaring. I en nyligen publicerad amerikansk studie har man visat att PSC-patienter ofta har kolondysplasi eller cancer i proximala kolon (högerkolon), vilket kan stödja denna hypotes [18].

Patienter som har genomgått levertransplantation löper fortfarande en

ökad risk för utveckling av kolondysplasi/kolorektal cancer. Regelbunden endoskopisk uppföljning i denna grupp är viktig.

Sammanfattning

Sammanfattningsvis är primär skleroserande kolangit en sjukdom som innebär en förhöjd risk för malignifiering både i levern och i kolon. Effektiv medicinsk behandling saknas. Vid tecken på leversvikt bör därför dessa patienter remitteras för levertransplantationsbedömning. Vid rätt vald tidpunkt är överlevnaden efter transplantation mycket god, med hög livskvalitet.

Referenser

- Olerup O, Olsson R, Hultcrantz R, Broomé U. HLA-DR and HLA-DQ are not markers for rapid disease progression in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1995; 108: 870-8.
- Broomé U, Olsson R, Lööf L, Hultcrantz R, Danielsson Å, Bodemar G et al. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996; 38: 610-5.
- Bergquist A, Broomé U. Clinical features in primary sclerosing cholangitis. *Clinics in Liver Disease* 1998; 2: 283-301.
- Mitchell S, Chapman R. Review article: the management of primary sclerosing cholangitis. *Alimentary Pharmacology Therapeutics* 1997; 11: 33-43.
- Lindor K. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. *Mayo Primary Sclerosing Cholangitis. Ursodeoxycholic Acid Study Group*. *New Engl J Med* 1997; 336: 691-5.
- Stiel A, Rudolph G, Sauer P. Efficacy of ursodeoxycholic acid treatment and endoscopic dilatation of major duct stenoses in primary sclerosing cholangitis. A 8-year prospective study. *J Hepatol* 1997; 26: 560-6.
- Lee JG, Schutz SM, England RE, Leung JW, Cotton PB. Endoscopic therapy of sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1995; 21: 661-7.
- Wiesner RH, Porayko MK, Hay JE, La Russo NF, Steers JL, Krom RA. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: impact of risk factors on outcome. *Liver Transplantation Surgery* 1996; 2: 99-108.
- Bergquist A, Glaumann H, Persson B, Broomé U. Risk factors and clinical presentation of hepatobiliary carcinoma in patients

with primary sclerosing cholangitis – a case control study. *Hepatology* 1998; 27: 311-6.

- Ramage J, Donaghy A, Farrant J, Iorns R, Williams R. Serum tumor markers for the diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1995; 108: 865-9.
- Broomé U, Löfberg R, Veress B, Eriksson L. Primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: Evidence for increased neoplastic potential. *Hepatology* 1995; 22: 1404-8.
- Harnois D, Gores G, Ludwig J, Steers J, LaRusso N, Wiesner R. Are patients with cirrhotic stage primary sclerosing cholangitis at risk for the development of hepatocellular cancer? *J Hepatol* 1997; 27: 512-6.
- Olsson R, Danielsson Å, Järnerot G, Lindström E, Lööf L, Rulny P et al. Prevalence of primary sclerosing cholangitis in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1991; 100: 1319-23.
- Lundkvist K, Broomé U. Differences in colonic disease activity in patients with ulcerative colitis with and without primary sclerosing cholangitis. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 451-6.
- Fuchini C, Wolff B, Dozois RR. Bleedings from peristomal varices: Perspectives on prevention and treatment. *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 1073-8.
- Penna C, Dozios R, Tremaine W, Sandborn W, La Russo NF, Schleck C et al. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis occurs with increased frequency in patients with associated primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996; 38: 234-9.
- Kornfelt D, Ekblom A, Ihre T. Is there an excess risk for colorectal cancer in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis? A population-based study. *Gut* 1997; 41: 518-21.
- Marchesa P, Lashner B, Lavery I, Milsom J, Hull TL, Strong SA et al. The risk of cancer and dysplasia among ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1285-8.