

Sytologia ratkaisevassa roolissa primaarisen sklerosoivan kolangiitin seulonnassa ja seurannassa

Primaarisen sklerosoivan kolangiitin (PSC) pelätyin komplikaatio on kolangiokarsinooma. Diagnostiikan haaste on löytää sappitie-epiteelin dysplasiat eli syövän esiasteet ennen kuin invasiivinen karsinooma kehittyy. PSC on tavallisin kirroosin vuoksi tehtävien maksansiirtojen aihe Suomessa. Siirroista vajaa puolet tehdään profylaktisesti sytologisen dysplasiaepäilyn vuoksi. Mikäli kasvain on jo radiologisesti nähtävissä, on PSC-potilaan dysplasiaseuranta epäonnistunut. Oikein ajoitettu maksansiirto voi siis pelastaa potilaan. Endoskooppisen retrogradisen kolangiografian (ERC) yhteydessä otettavat harjasolunäytteet ovat PSC:n seurannan avain. Näytteestä arvioidaan epiteelin poikkeavuuden lisäksi mahdollinen tulehduksen määrä ja laatu. Virtausy-tometrinen DNA-analyysi antaa usein lisätukea dysplasiaepäilylle. Diagnostiikan ongelmien ratkaisussa ollaan kuitenkin vasta alussa. Sytologisen harjasolunäytteen avulla ei vielääkään pystytä kertomaan, rajoittuuko neoplasia sappiteiden luumeniin vai onko invaasio jo alkanut.

Primaarinen sklerosoiva kolangiitti on krooninen autoimmuunisairaus, joka johtaa sappiteiden ahtautumiseen ja tulehdukseen. Jopa 70 %:lla PSC-potilaista on krooninen tulehduksellinen suolistosairaus (IBD), yleensä haavainen paksusuolitulehdus (colitis ulcerosa, CU). Toisaalta noin 15 %:lla CU-potilaista on PSC. Taudin ilmaantuvuus ja esiintyvyys vaihtelevat huomattavasti eri maissa. Ilmaantuvuus on Norjassa noin 1,3/100 000 (1). Suomessa esiintyvyyssluvut lienevät maailman suurimmat, ja PSC vaikuttaa lisäänty-

vän IBD:n yleistymisen myötä. Valtaosa potilaista, ainakin edennyttä tautia sairastavista, on miehiä. Suomessa sukupuolijakauma on kuitenkin tasaisempi, mikä johtuu todennäköisesti PSC:n varhaisemmasta diagnostiikasta. Suomessa ja muissa Pohjoismaissa PSC on yleisin maksansiirron syy. Sappitiehypiteelin dysplasia on todennäköinen CCA:n esiaste.

PSC ahtauttaa sappiteitä ja johtaa sappitekatoon, krooniseen kolestaasiin, etenevään fibroosiin ja usein kirroosiin. Toistuvat kuumeiset kolangiitit ovat tavallinen ja toisinaan potilaan ainoa oire. Taudinkuva kuitenkin vaihtelee, eikä sairaus etene kaikilla potilailla. PSC:n pelätyin komplikaatio on kolangiokarsinooma (CCA). PSC-potilaiden elinaikaiseksi riskiksi saada CCA on arvioitu 7–13 % ja vuosittaiseksi riskiksi 1–2 % (2–4). Valtaosalle potilaista karsinooma kehittyy suuriin sappiteihin hilusalueelle. Usein syöpä on havaittaessa jo pitkälle edennyt, ja sen ennuste on huono. Koska jopa puolet kolangiokarsinoomista todetaan vuoden sisällä PSC-diagnoosista, on arveltu, ettei CCA-riski riippuisi PSC:n kestosta tai etenemisvaiheesta (5).

PSC:n diagnoosi ja seuranta

Suomessa PSC todetaan pääosin varhaisessa, täysin oireettomassa vaiheessa. Suuren- tunut plasman alkalisen fosfataasin (AFOS) pitoisuus erityisesti IBD-potilaalla johtaa PSC:n epäilyyn ja jatkotutkimuksiin. PSC:n varhainen ja varma diagnoosi on mahdollista ERC:n avulla. Myös magneettikolangiografiaa (MRC) käytetään PSC:n diagnostiikassa (6). MRC on kajoamaton mutta vähemmän herk- kä kuin ERC, erityisesti maksansisäisen taudin diagnostiikassa. Harjasolunäytteiden keräämi-

TAULUKKO 1. Syöpäriskin seulonta ja seuranta primaarisessa sklerosoivassa kolangiitissa (PSC).

Syöpä	Seurattava potilasryhmä	Seurantatutkimukset
Kolangio-karsinoma	Kaikki potilaat	ERC Harjasolunäyte CA19-9-antigeeni, CEA
	Pitkälle edennyt tauti tai aiempi R ≥ III harjanäytteessä	ERC Harjasolunäyte ja DNA-virtaus-sytometria CA19-9-antigeeni, CEA, TT/MK
Paksusuoli-syöpä	Kaikki potilaat	Paksusuolen tähytys PSC-diagnoosin yhteydessä
	PSC + IBD	Vuosittainen paksusuolen tähytys
Maksasyöpä	Kirroosi	Kaikukuvaus puolivuositain
Haimasyöpä	Kaikki potilaat	Ei selkeää suositusta seurantavasta tai -ajasta

ERC = endoskooppinen retrogradinen kolangiografia, CEA = karsinoembryonaalinen antigeeni, IBD = tulehduksellinen suolistosairaus, TT = tietokonetomografia, MK = magneettikuvaus

nen sytologiseen tutkimukseen ja merkittävien ahtaumien laajentaminen onnistuu ainoastaan ERC:n yhteydessä. Taudin aktiivisuudesta ja fibroosin etenemisestä saadaan usein käsitys histologisella paksuneulabiopsialla, mutta maksabiopsian herkkyys ei ole kovin hyvä taudin segmentaalisen luonteen vuoksi.

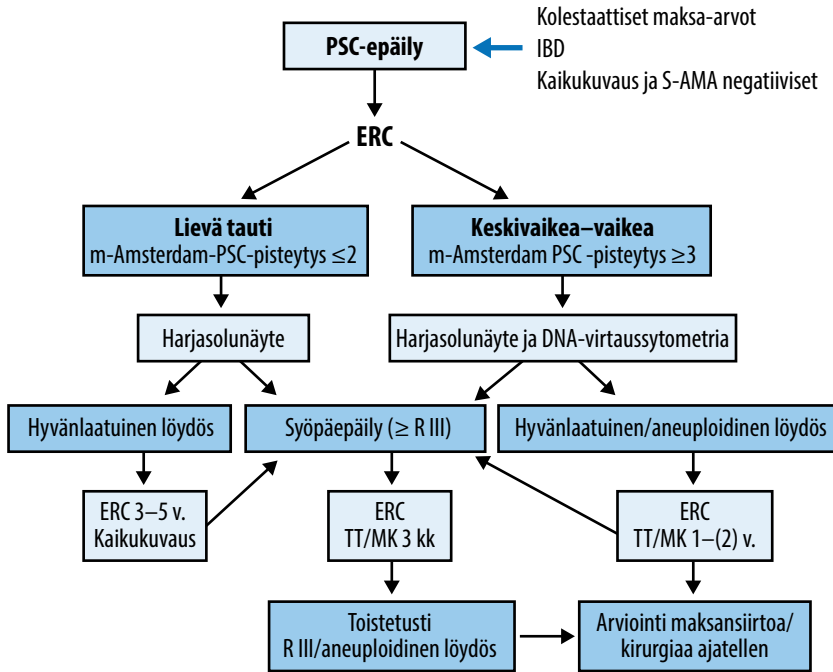
PSC:ssä kolestaasiin viittaavat laboratorio-lyödykset (erityisesti plasman AFOS- ja glutamyyli transferaasipitoisuudet) ovat yleensä suurettuneet. Autoimmuunitaustaan viittaavat neutrofiilien sytoplasma-antigeenien vasta-ainepitoisuudet ovat osalla potilaista suurettuneet, mutta löydös on epäspesifinen. Noin 10 %:lla PSC-potilaista on jossain määrin suurettunut seerumin immunoglobuliini G4:n (IgG4) pitoisuus (7–9). Lievästi suurettuneella IgG4-arvolla ei ilmeisesti ole yhteyttä PSC:n etenemiseen (10). PSC ja IgG4:ään liittyvä autoimmuunikolangiitti on kuitenkin erotettava toisistaan, sillä toisin kuin PSC:n etenemiseen, glukokortikoidihoidolla on merkittävä vaikutus autoimmuunikolangiitin taudinkulkuun (11). CCA:n diagnostiikassa on käytetty kasvainmerkkiaineita, erityisesti

seerumin CA19-9-antigeenimääritystä. Se on kuitenkin epäspesifinen, ja pitoisuuksia suurettavat myös tulehdus ja kolestaasi (12).

CCA:n lisäksi PSC:hen liittyy selkeästi lisääntynyt sappirakko-, paksusuoli- ja haimasyövän riski. **TAULUKOSSA 1** on esitetty PSC:hen liittyvän syöpäriskin seurantasuositus.

Sappiteiden syövän ja sen esiasteiden diagnostiikassa sekä radiologia että kasvainmerkkiaineet ovat osoittautuneet riittämättömiksi. ERC:n yhteydessä otettavat sytologiset harjasolunäytteet ovat toistaiseksi ainoa keino todeta alkava sappitiehytdysplasia tai CCA. Sytologisen harjasolunäytteen herkkyys on useiden tutkimusten perusteella vain noin 43 % mutta tarkkuus lähes 100 % (13). Myös sappiteiden tähytystä (SpyGlass) käytetään sappiteiden tutkimisessa, mutta käyttökokemukset PSC-diagnostiikasta ja erityisesti dysplasian löytämisestä ovat vielä vähäisiä (14). Myös positroniemissiotomografiaa (PET) on kokeiltu sappitiehytdysplasian ja CCA:n diagnostiikassa (15).

PSC-potilaiden CCA:ista 80 % on aneuploidisia eli niissä on poikkeava DNA-määrä (16). Monissa hoitokeskuksissa sappitiehyiden strikturoiden syöpädiagnostiikassa on käytössä sappitiehytharjasolunäytteen kromosomaalisen aneuploidian määrittäminen FISH-tekniikalla (fluorescence in situ hybridization) yhdistettynä sytologiseen arvioon (17). Ainakin vaikea dysplasia on osoitettu CCA:n kehittymisen riskitekijäksi, ja dysplastisessa epiteelissä nähdään usein aneuploidiaa (18, 19). Suomalaisesta aineistosta julkaistussa materiaalissa DNA-virtaussytometrialla tutkittu ja sytologiseen löydökseen yhdistetty sappitiehytepiteelin aneuploidia lisäsi harjasolunäytteen herkkyyttä biliaarisen neoplasian toteamisessa 72 %:iin, tarkkuus oli 82 % (20). **KUVASSA 1** esitetään PSC:n diagnostiikka ja sytologinen seuranta HYKS:n gastroenterologian klinikassa. ERC-löydösten ja sytologisten harjasolunäytteiden perusteella pyritään arvioimaan kunkin potilaan sappitiehytmutosten etenemisen ja dysplasian kehittymisen riski. Maksan ulkoisten ja sisäisten sappitiehyiden muutokset pisteytetään modifioitua Amsterdam-pisteytyksen mukaisesti erikseen



KUVA 1. Primaarisen sklerosoivan kolangiitin diagnostiikka ja seuranta HYKS:n gastroenterologian klinikassa käytetyn suunnitelman mukaan. PSC = primaarinen sklerosoiva kolangiitti, ERC = endoskooppinen retrogradinen kolangiografia, IBD = tulehduksellinen suolistosairaus, S-AMA = seerumin mitokondriovasta-aineet, m-Amsterdam-pisteitys = modifioitu Amsterdam-pisteitys, TT = tietokonetomografia, MK = magneettikuvaus

(**TAULUKKO 2**). Sytologisista näytteistä määritetään dysplasian lisäksi tulehduksen määrä neutrofiilien ja lymfosyyttien määrän perusteella. Harjasolunäytteissä havaittu voimakas tulehdus vaikuttaa lisäävän dysplasian ilmaantumisen ja sappitiehytymuutosten etenemisen todennäköisyyttä. Tulehduksen vaikeutta on pyritty mittaamaan myös määrittämällä ERC:n yhteydessä imetyn sappinesteen sen kalprotektiinipitoisuutta (21).

IBD:tä sairastavilta tutkitaan plasman maksa-arvot (AFOS, GT, ALAT, ASAT) vuosittain. Mikäli AFOS-pitoisuus on toistuvasti suurentunut, on syytä epäillä PSC:tä ja ohjata potilas ERC:hen diagnoosin varmistamista, taudin laajuuden määrittämistä ja tautiin liittyvän dysplasiariskin selvittämistä varten. Maksabiopsia on aiheellinen diagnoosin varmistamiseksi, jos ERC-muutokset ovat lieviä ja jos modifioitujen Amsterdam-pisteityksen tulos on enintään 2 pistettä. Lisäksi maksabiopsiaa tarvitaan maksavaurion vakavuuden selvittämiseksi, kun tauti on jo edennyt. Mikäli sytologiassa ei havaita dysplasiaa, tulehdus

on vähäistä ja ERC-muutokset ovat lieviä, voidaan seurantatutkimusta siirtää 3–5 vuoden päähän. Jos sytologiassa sen sijaan todetaan soluluokka 3 (\geq R III), uusi ERC tehdään 1–3 kuukauden kuluessa maksansiirtoa ajatellen. Muilla kuvantamistutkimuksilla selvitetään mahdollisia maksan pesäkemuutoksia, imusolmukesuurentumia ja poikkeavaa sappitiehyiden tehostumista.

Sappitiehyiden sytologinen diagnostiikka

Harjasolunäytteen otto PSC-potilailta ERC:n yhteydessä on Suomessa rutiinimaista. HYKS:n gastroenterologian klinikassa harjasolunäyte otetaan karaohjattavalla harjalla, ja näytteet kerätään maksan sisäisistä ja ulkoisista sappitiehyistä ja tarvittaessa vielä erikseen merkittävistä striktuuroista. Mikäli tauti on jo pitkälle edennyt tai aiemmissa näytteissä on havaittu dysplasiaa, kerätään lisäksi näyte erillisellä harjalla virtaussytometrasta DNA-analyysia varten. Solunäytteet otetaan sappi-

TAULUKKO 2. Sappitiehytymuutosten pisteytys sklerosoivassa kolangiitissa ERC-löydösten mukaan. Modifioitu Amsterdam-pisteytys käsittää maksanulkoisten ja -sisäisten poikkeavuuksien summan.

Luokit- telu	Kolangiografiset poikkeavuudet	Pisteytys
Maksansisäiset		
0	Normaali	0
I a	Vähäinen seinämäepätasaisuus ja kaliiberinvaihtelu	1
I b	Multippelit striktuurat: normaali sappitiehyiden kaliiberi tai vähäinen dilataatio	2
II	Multippelit striktuurat ja sakkulaariset dilataatiot, sappitiehyiden määrä vähentynyt	3
III	Vain sentraalisten sappitiehyiden täyttyminen riittävästä paineesta huolimatta	4
Maksanulkoiset		
0	Normaali	0
I	Vähäinen sappitiehyiden seinämäepätasaisuus, ei stenooseja	1
II	Segmentaaliset stenoosit	2
III	Stenooseja lähes koko tiehyen alueella	3
IV	Erittäin epäsäännölliset seinämät, divertikkelimäiset pullistumat	4

ERC = endoskooppinen retrogradinen kolangiografia

tiehyitä harjaamalla, ja harjan suojakuoreen kertyvä saalis huuhdellaan näyteastiaan. Lisäksi harjanpää otetaan talteen näytenesteseen. Tämä tekniikka on lisännyt merkittävästi solusaalismääriä ja parantanut diagnostiikan tarkkuutta. Solunäytteet lähetetään patologian

TAULUKKO 3. Sappietiharjasolunäytteiden sytologinen luokittelu.

Edustavuus	Hyvä/tydyttävä/rajallinen
Tulehdus	Lymfosyytit: 0/1/2 Neutrofiilit: 0/1/2 Plasmasolut: kyllä/ei IEL (intraepitelialiset leukosyytit): kyllä/ei
Epiteeli	Hyvänlaatuisen epiteeli: normaali/tulehdusatyypia/regeneraatio/metaplasia Dysplasia/neoplasiaepäily: kyllä/ei Pahanlaatuisen löydös: kyllä/ei

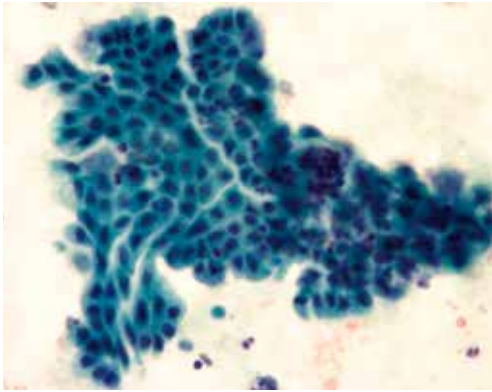
laboratorioon alkoholifiksaatiossa, virtaussytometriaa varten on oma säilytysneste.

Näytteen valmistus. Harjasolunäytteen yhteydessä saatavat solut suodatetaan ja kiinteä materiaali siirretään formaliiniin ja edelleen kudosprosessointiin. Nesteessä olevista irtomisista soluista valmistetaan sytosentrifugilasi, ja ne värjätään Papanicolaun värjäyksellä. Kudosprosessin läpikäynyt kiinteä materiaali valetaan parafiiniin histologiseksi solublokiksi, ja siitä tehdään tavanomainen mikrotomileike ja histologinen hematoksyliini-eosiinivärjäys. Myös immunohistokemiallisten jatkotutkimuksien tekeminen on mahdollista.

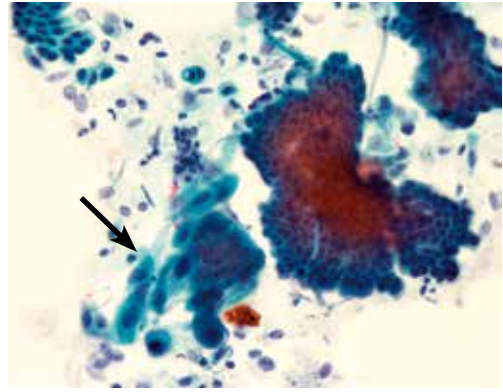
Solunäytteen tutkiminen. Harjasolunäytteestä arvioidaan näytteen riittävyys, tulehduksen määrä sekä epiteelisolujen morfologia. Käytämme HUSLABissa strukturoitua taulukkoa harjasolunäytteiden lausunnoissa (**TAULUKKO 3**). Edellä kuvatulla harjasolunäytteen ottomenetelmällä voidaan yleensä tarkastella runsaasti, satoja tai tuhansia epiteelisoluja, elleivät sappitiehyiden striktuurat estä solusaaliin saamista.

Tiehytepiteelin taustalla ja epiteelinsisäisesti havaittavista tulehdussoluista arvioidaan semikvantitatiivisesti sekä neutrofiilien että lymfosyyttien määrä (0 ei lainkaan tai hyvin vähän, 1 kohtalaisesti taikka 3 runsaasti). Rungas neutrofiilien esiintyminen viittaa merkäiseen tulehdukseen, ja kun plasmasoluja havaitaan, tulee IgG4:ään liittyvän kolangiitin mahdollisuus ottaa huomioon. Epiteelinsisäiset tulehdussolut (intraepitelialiset solut) tulee huomioida arvioitaessa epiteelin morfologiaa (**KUVA 2**).

Sytologisessa harjasolunäytteessä normaali tiehytepiteeli on lieriöepiteeliä, jossa on tasakokoiset pienehköt tumat, tasainen kromatiini, pienet tumajyväset ja pieni tuma- ja sytoplasmasuhde. Dysplasiaan viittaavat muun muassa tumakelmun poimuilu, tuma-sytoplasmasuhteen suureneminen, karkea kromatiini, korostuneet tumajyväset ja tumien muovautuminen (22). Adenokarsinoomassa solujen kiinteys on huono, tumat pakkautuvat, tuma-sytoplasmasuhde on suuri, tumajyväset ovat korostuneita ja tumakelmu on poimuileva (23). Tulehduksen aiheuttamat muutokset voivat muistuttaa neoplastisia muutok-



KUVA 2. Sappiteiden harjasolunäytteestä valmistettu sytosentrifugilasi, Papanicolaun värjäys. Sappitiehypiteelissä todetaan tulehduksen aiheuttamaa poikkeavuutta ja epiteelisolujen sisällä tulehdussoluja. Kyseessä on hyvänlaatuinen solumuutos.

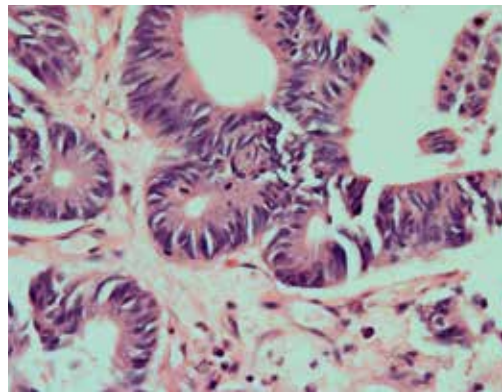


KUVA 3. Sappiteiden harjasolunäytteestä valmistettu sytosentrifugilasi, Papanicolaun värjäys. Sappitiehypiteelin joukosta erottuu selkeästi poikkeava, neoplasian osalta epäilyttävä solukko (nuoli).

sia, mutta erityisesti kaksijakoinen solukuva herättää epäilyn neoplastisesta muutoksesta (**KUVA 3**). Aina ei voida ottaa kantaa mahdolliseen neoplasiaan tulehdukseen liittyvien muutosten vuoksi.

Runsaasta näytemateriaalista voidaan saada myös histologisia kudospaleita tutkittavaksi, niin sanottuja sytologisia histoblokkeja (**KUVA 4**). Tällöin histopatologisen morfologian lisäksi voidaan arvioida immunohistokemiallisesti dysplasian vaikeutta, ja jopa varma dysplasiadiagnoosi voi olla mahdollinen. Invaasioon ei kuitenkaan pystytä sappitiehyn pintaepiteeliä sisältävän näytteen perusteella ottamaan kantaa, joskin nekroottinen tausta voi siihen viitata.

DNA-virtausytometriassa solut toimitetaan elatusaineessa tuoreena laboratorioon. Ne käsitellään analyysia varten, ja DNA leimataan fluoresoivalla merkkiaineella. Tumien ploidia ja vaihe solusykliissä analysoidaan virtausytometrillä. Tavoitteena on tutkia ainakin 20 000 tapahtumaa, jotta näyte olisi edustava. DNA-indeksi on tutkittavien solujen DNA:n määrä suhteessa normaalin diploidisen solun DNA-määrään, joten normaalitilanteessa DNA-indeksi on 1. Hyperdiploidisessa solupopulaatiossa DNA-indeksi on suurempi kuin 1. Virtausytometrialöydösten ja näytteen laadun tulkinnessa käytetään apuna tietokoneohjelmistoja.



KUVA 4. Runsaasta harjasolunäytteestä valmistettu histoblokki. Leikkeessä hematoksyliini-eosiinivärjäys, jossa nähdään dysplastista sappitiehypiteeliä.

Hoito

PSC:n hoito voidaan jakaa perustaudin ja komplikaatioiden hoitoon. Hoidon kannalta oleellista on taudin etenemisen hidastamisen lisäksi estää CCA:n kehittyminen dysplasia-seurannalla ja varhaisella maksansiirrolla.

Lääkehoito. Perustaudin hoidon edellytyksenä on taudin varhainen diagnostiikka jo ennen fibroottisten sappitiehymuutosten ja kirroosin kehittymistä. Huomattava osa perustautiin vaikuttavista lääketutkimuksista on tehty oireisille potilaille, joilla on usein jo kirroosiksi edennyt maksavaurio.

Potilas 1. Kaksikymmentäkaksivuotiaalla miehellä oli vuotta aiemmin todettu koko suolen haavainen paksusuolitulehdus. Maksa-arvot olivat olleet seurannassa jatkuvasti suurentuneet: ALAT 170 U/l, ASAT 180 U/l, AFOS 230 U/l. Maksabiopsiassa parenkyymi näytti lähinnä normaalilta. Magneettikolangiografiassa sappitiehyen seinämissä oli lievää epäsäännöllisyyttä ja täyttödefektiä. ERC:ssä havaittiin melko lievä maksansisäisiä ja -ulkoisia sappitiehyitä käsittävä PSC (modifioitu Amsterdam-pisteytys 4). Ensimmäisen ERC:n yhteydessä otetussa harjanäytteessä todettiin runsas märkäinen tulehdus, poikkeavuutta ja lievä syöpäepäily (papaluokka 3). Hoito aloitettiin UDCA:n ja metronidatsolin yhdistelmällä. Vuoden kuluttua PSC-diagnoosista tehtiin kolektomia aktiivisen suolitaudin vuoksi. Viidessä myöhemmässä ERC:ssä kuuden seurantavuoden aikana todettiin tulehduksen määrä vähäiseksi, ja solukuva pysyi hyvänlaatuisena. Solupopulaatio on ollut toistuvasti diploidista virtausytometrisessä DNA-analyysissä, mutta kerran on havaittu lievä aneuploidia (DNA-indeksi 1,16). ERC-seurannan perusteella PSC on edennyt vain vähän (modifioitu Amsterdam-pisteytys 5). Potilasta seurataan edelleen, ja maksasairauden oireet ovat olleet vähäisiä.

Potilas 2. Haavaista paksusuolitulehdusta sairastava 31-vuotias mies sairastui koliittiin teini-ikäisenä. Keltaisuuden vuoksi tehdyssä MRC:ssä ja sappirakon poistoleikkauksessa epäiltiin PSC:tä. ERC:ssä varmistettiin kyseessä olevan maksansisäisesti painottuva PSC (modifioitu Amsterdam-pisteytys 5). Sytologisissa harjasolunäytteissä havaittiin lievästi syöväksi epäilty solulöydös (papaluokka 3) ja dysplasiaepäily. Samassa yhteydessä tehdyssä DNA-virtausytometriassa todettiin aneuploidinen DNA-määrä, DNA-indeksi oli 1,18. Viiden ja kahdentoista kuukauden kuluttua tehdyissä sappitiehyharjasolunäytteissä havaittiin edelleen dysplasiaepäily sytologisesti, ja kahdentoista kuukauden kuluttua tehdyssä DNA-virtausytometriassa DNA-indeksi oli 2,4, joten löydös oli hypertetraploidinen. Potilaalle tehtiin maksansiirto, jossa todettiin hiluksen sappitiehyissä vaikea dysplasia mutta ei merkkejä invasiivisesta karsinomasta. Leikkauksen yhteydessä tehdyssä jääleiketutkimuksessa sappitiehyiden katkaisupinnassa ei havaittu dysplasiaa. Maksassa oli asteelle (stage) 2 edennyt eli varsin lievä fibroosi. Yhtä akuuttia hylkimistä lukuun ottamatta potilaan toipuminen siirrosta oli ongelmatonta, ja hänen vointinsa neljän vuoden seurannan jälkeen on erinomainen.

Lääkehoitotutkimuksia on tehty muun muassa mikrobilääkkeillä, glukokortikoideilla, penisillamiinilla, atsatiopriinilla, metotreksaattilla ja kolkisiinilla, siklosporiinilla, takrolimusilla ja pentoksifyylliinillä, ja ne kaikki ovat jääneet tuloksiltaan negatiivisiksi. Ursodeoksikoolihapolla (UDCA) on tehty useita tutkimuksia. Sen on osoitettu vähentävän tautiin liittyvää lisääntynyttä sappiteiden HLA-luokan I ja II antigeenien ilmentymistä ja lisäävän sappihappojen eritystä sekä suojaavan sappiteitä hydrofobisten, myrkyllisempien sappihappojen aiheuttamalta vauriolta.

UDCA:n käytöstä PSC:n hoidossa tehdystä meta-analyysissä, joka käsitti kahdeksan tutkimusta ja yhteensä 567 potilasta, UDCA-lääkityksellä ei todettu olevan vaikutusta kuitinaan, väsymykseen, kuolleisuuteen tai maksansiirtojen määrään eikä myöskään CCA:n kehittymisen riskiin tai taudin histologiseen etenemiseen (24).

Euroopan maksatutkimusjärjestön (EASL) hoitosuosituksen mukaan käytettävissä olevien tutkimustietojen perusteella ei voida suo-

sitella laajamittaista UDCA:n käyttöä PSC-potilailla (25).

Tutkimuksia on tehty myös yhdistämällä UDCA:han useita eri lääkaineita kuten metotreksaattia, atsatiopriinia ja glukokortikoideja. Mikrobilääkehoidon oletettu teho perustuu portaalisen endotoksemian vähentämiseen ja toisaalta nousevien kolangiittien estoon. Kahdeksankymmenen potilaan tutkimuksessa havaittiin, että plasman AFOS-pitoisuudet, Mayon riskipisteytys ja maksan tulehdusmuutokset paranivat kolmen vuoden seurannassa enemmän UDCA:n (15 mg/kg/vrk) ja metronidatsolin (600–800 mg/vrk) yhdistelmällä kuin pelkällä UDCA-hoidolla (26).

Nykyisin PSC:hen ei ole käytössä tehokasta tautia parantavaa tai sen etenemistä pysäyttävää lääkettä. PSC:n koe-eläinmallissa, Mdr2^{-/-}-knock-out-hiirissä, 24-nor-ursodeoksikoolihappo on osoittautunut tehokkaammaksi kuin UDCA (27). Nor-ursodeoksikoolihappo (nor-UDCA) on UDCA:n synteettinen johdos, joka erittyy sellaisenaan sappinesteeseen ja imeytyy takaisin kolangiosyytteihin

(maksansisäinen kierto). Nor-UDCA lisää voimakkaasti sappinesteen erittymistä. Lääke on edennyt toisen vaiheen tutkimuksiin, ja suomalaisiakin potilaita on hoidettu tällä lääkkeellä NUC-3-tutkimuksessa.

Endoskooppinen hoito. Merkittävät maksanulkoiset ja hilusalueen sappitiehyiden ahtaumat on aiheellista laajentaa endoskooppisesti ja kerätä niistä sytologiset näytteet. Kansainvälisessä monikeskustutkimuksessa (DILSTENT-2) selvitetään dilataation ja lyhytkestoisien (10–14 vrk) stentin asettamisen vaikutusta oireisiin ja laboratorioarvoihin.

Kirurginen hoito. Maksansiirto on tällä hetkellä pitkälle edenneen PSC:n ainoa tehokas hoito. Pohjoismaissa PSC onkin tavallisin maksansiirron aihe (www.scandiatransplant.org).

Maksansiirron jälkeen potilaiden ennuste ei eroa muiden maksansiirron saaneiden potilaiden ennusteesta, mutta siirteen ennuste on jonkin verran heikompi kuin primaarisessa biliaarisessa kirroosissa. Taudin on osoitettu uusivan siirteeseen, ja keskimäärin riski on noin 20 % viiden vuoden seurannassa.

Todettu CCA on vasta-aihe maksansiirrolle, joskin muutamissa hoitokeskuksissa maksansiirtoja on tehty tarkkaan valikoiduille potilaille ennen leikkausta annetun kemosaädehoidon jälkeen (28).

Lopuksi

Sytologinen sappiteiden harjasoludiagnostiikka on PSC-potilaan dysplasiaseurannan kulmakivi. Virhemahdollisuuksia on kuitenkin sekä näytteenotossa että sen tulkinnessa. Morfologia on aina subjektiivinen arvio solujen ulkonäöstä. Tämän vuoksi sappiteiden syövän kehittymisen eri vaiheiden tunteminen on tärkeä tutkimuskohde. Yhä objektiivisempia työkaluja tarvitaan dysplastisen epiteelin ja jopa invasiivisen karsinoman erottamiseksi.

Toisaalta ERC ei ole tutkimuksena kevyt eikä täysin vaaraton. Sen kohdentaminen oikeaan PSC-potilasryhmään on kriittistä. Pystymmekö tulevaisuudessa valikoimaan ERC-seurannasta ja sytologisista harjasolunäytteistä hyötyvät potilaat? Pystymmekö vaikuttamaan

YDINASIAT

- ▶ Primaarista sklerosoivaa kolangiittia sairastavan potilaan riski saada kolangiokarsinooma on 160-kertainen.
- ▶ Invasiivinen karsinooma syntyy todennäköisesti dysplasian kautta.
- ▶ Sytologinen harjasolunäyte sappiteistä on dysplasia-diagnoosin avain.
- ▶ Dysplasian tunnistamisessa voidaan käyttää apuna morfologian lisäksi immunohistokemiaa sekä DNA-virtausyotometriaa.
- ▶ Harjasolunäytteen tulehduskomponentin kvantitatiivinen ja kvalitatiivinen määrittäminen on uutta diagnostiikassa.

tulehdusta vähentävällä lääkehoidolla taudin etenemiseen siten, että striktuuroiden kehittyminen estyy tai vähentämään epiteelin dysplastisten muutosten ja CCA:n riskiä? Tätä riittää. ■

SONJA BOYD, patologian erikoislääkäri
HUSLAB, patologia
Helsingin yliopisto

JOHANNA AROLA, patologian dosentti, päätoimittaja
HUSLAB, patologia
Aikakauskirja Duodecim

HEIKKI MÄKISALO, dosentti, erikoislääkäri, toimitussihteeri
Elinsiirto- ja maksakirurgia, Meilahden sairaala
Aikakauskirja Duodecim

MARTTI FÄRKKILÄ, professori, ylilääkäri
Helsingin yliopisto, kliininen laitos
HYKS, medisiininen tulosyksikkö, gastroenterologian klinikka

SIDONNAISUDET

Sonja Boyd: koulutus/kongressikuluja lääkeyrityksen tuella (Roche, Tillotts Pharma, Orion Pharma)

Johanna Arola: Apuraha (EVO, Syöpäjärjestöt), luentopalkkio (Genzyme, Novartis, Pfizer), lisenssitulo tai tekijänpalkkio (Kustannus OY Duodecim), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Novartis)

Heikki Mäkisalo: Luentopalkkio (Roche, Schering-Plough, Abbvie, Amgen), lisenssitulo tai tekijänpalkkio (Kustannus OY Duodecim), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Novartis, Norgine)

Martti Färkkilä: Asiantuntijapalkkio (MSD, Abbvie, Hospira, Janssen, Medivir), luentopalkkio (Janssen, Viofor Pharma, Astellas Pharma), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (MSD, Abbvie, Janssen, Tillotts Pharma), muu palkkio (Abbvie)

KIRJALLISUUTTA

1. Boberg KM, Aadland E, Jahnsen J, ym. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:99–103.
2. Bergquist A, Ekblom A, Olsson R, ym. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2002;36:321–7.
3. Fevery J, Verslype C, Lai G, ym. Incidence, diagnosis, and therapy of cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis Sci* 2007;52:3123–35.
4. Singh S, Talwalkar JA. Primary sclerosing cholangitis: diagnosis, prognosis, and management. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:898–907.
5. Boberg KM, Bergquist A, Mitchell S, ym. Cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: risk factors and clinical presentation. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:1205–11.
6. Dave M, Elmunzer BJ, Dwamena BA, ym. Primary sclerosing cholangitis: meta-analysis of diagnostic performance of MR cholangiopancreatography. *Radiology* 2010;256:387–96.
7. Benito de Valle M, Müller T, Björnsson E, Otten M, ym. The impact of elevated serum IgG4 levels in patients with primary sclerosing cholangitis. *Dig Liver Dis* 2014; 46:903–8.
8. Boonstra K, Culver EL, de Buy Wenniger LM, ym. Serum immunoglobulin G4 and immunoglobulin G1 for distinguishing immunoglobulin G4-associated cholangitis from primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2014; 59:1954–63.
9. Navaneethan U, Venkatesh PG, Choudhary M, ym. Elevated immunoglobulin G4 level is associated with reduced colectomy-free survival in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2013;7:e35–41.
10. Benito de Valle M, Müller T, Björnsson E, ym. The impact of elevated serum IgG4 levels in patients with primary sclerosing cholangitis. *Dig Liver Dis* 2014;46:903–8.
11. Färkkilä M. Immunoglobuliini G4:ään liittyvä autoimmuunikolangiitti. *Duodecim* 2011;127:49–55.
12. Sinakos E, Saenger AK, Keach J, ym. Many patients with primary sclerosing cholangitis and increased serum levels of carbohydrate antigen 19-9 do not have cholangiocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:434–9.
13. Trikudanathan G, Navaneethan U, Njei B, ym. Diagnostic yield of bile duct brushings for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2013;79:783–9.
14. Rey JW, Hansen T, Dümcke S, ym. Efficacy of SpyGlass(TM)-directed biopsy compared to brush cytology in obtaining adequate tissue for diagnosis in patients with biliary strictures. *World J Gastrointest Endosc* 2014;6:137–43.
15. Sangfelt P, Sundin A, Wanders A, ym. Monitoring dominant strictures in primary sclerosing cholangitis with brush cytology and FDG-PET. *J Hepatol* 2014, doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.032.
16. Bergquist A, Tribukait B, Glaumann H, ym. Can DNA cytometry be used for evaluation of malignancy and premalignancy in bile duct strictures in primary sclerosing cholangitis? *J Hepatol* 2000;33:873–7.
17. Barr Fritcher EG, Kipp BR, Halling KC, ym. FISHing for pancreatobiliary tract malignancy in endoscopic brushings enhances the sensitivity of routine cytology. *Cytopathology* 2014;25:288–301.
18. Kerr SE, Barr Fritcher EG, Campion MB, ym. Biliary dysplasia in primary sclerosing cholangitis harbors cytogenetic abnormalities similar to cholangiocarcinoma. *Hum Pathol* 2014;45:1797–804.
19. Lewis JT, Talwalkar JA, Rosen CB, ym. Precancerous bile duct pathology in end-stage primary sclerosing cholangitis, with and without cholangiocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2010;34:27–34.
20. Halme L, Arola J, Numminen K, ym. Biliary dysplasia in patients with primary sclerosing cholangitis: additional value of DNA ploidy. *Liver Int* 2012;32:783–9.
21. Voigtländer T, Wlecke J, Negm AA, ym. Calprotectin in bile: a disease severity marker in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:866–9.
22. Boberg KM, Jebsen P, Clausen OP, ym. Diagnostic benefit of biliary brush cytology in cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2006; 45:568–74.2
23. Furmanczyk PS, Grieco VS, Agoff SN. Biliary brush cytology and the detection of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: evaluation of specific cytomorphologic features and CA19-9 levels. *Am J Clin Pathol* 2005;124:355–60.
24. Triantos CK, Koukias NM, Nikolopoulou VN, ym. Meta-analysis: ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:901–10.
25. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009;51:237–67.
26. Färkkilä M, Karvonen AL, Nurmi H, ym. Metronidazole and ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis: a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology* 2004;40:1379–86.
27. Fickert P, Pollheimer MJ, Silbert D, ym. Differential effects of norUDCA and UDCA in obstructive cholestasis in mice. *J Hepatol* 2013;58:1201–8.
28. Masuoka HC, Rosen CB. Transplantation for cholangiocarcinoma. *Clin Liver Dis* 2011;15:699–715.

Tämä on Mitä opin -artikkeli. Artikkeleihin liittyvät interaktiiviset kysymykset löydät lehden verkkosivustolta www.duodecimlehti.fi

Summary

Cytology is in pivotal role at screening and surveillance of PSC

Primary sclerosing cholangitis (PSC) is an autoimmune disease leading to biliary strictures and inflammation. The lifetime risk for cholangiocarcinoma (CCA) among PSC patients is 7-13%, and biliary dysplasia is thought to be a precursor lesion for CCA. The diagnosis of PSC is based on endoscopic retrogradic cholangiography (ERC). During ERC brush cytology samples are routinely taken in our unit to detect possible biliary dysplasia. With repeated cytological dysplasia, liver transplantation is considered. Aneuploidy in DNA flow cytometry may support the suspicion of dysplasia. PSC is the most common indication for liver transplantation in Finland, and half of transplantations are prophylactic.