

Seleksjon og utfall ved levertransplantasjon hos pasienter med primær skleroserende kolangitt og neoplasi i galleveier i Norge i perioden 2006-2016



Prosjektoppgave vår 2022

Skrevet av stud.med. Emma Eide

Hovedveileder: Trine Folseraas, Avdeling for transplantasjonsmedisin, OUS

Biveileder: Espen Melum, Institutt for klinisk medisin, Medisinsk fakultet, UiO og Avdeling for transplantasjonsmedisin, OUS

Innholdsfortegnelse

<i>Abstract</i>	3
<i>Bakgrunn</i>	4
Etiologi og epidemiologi ved PSC	5
Cholangiokarsinom og gallegangsdysplasi ved PSC	6
Levertransplantasjon ved PSC	7
<i>Materiale og metode</i>	8
Pasientene	8
Definisjoner	9
Statistiske analyser	10
<i>Resultater</i>	11
Indikasjoner for transplantasjon ved PSC	13
Resultat av histopatologisk undersøkelse av eksplantert lever ved PSC	14
Pasienter med gallegangsdysplasi eller cholangiokarsinom	15
Sammenheng mellom indikasjon og utfall ved levertransplantasjon	17
Pasientoverlevelse etter levertransplantasjon for PSC i perioden 2006-2016	21
<i>Diskusjon</i>	25
Konklusjon	29
<i>Referanser</i>	30

Abstract

Background. Primary sclerosing cholangitis (PSC) is one of the leading causes of liver transplantation (LTX) in Norway, but high risk of developing cholangiocarcinoma (CCA) prior to LTX makes optimal timing for LTX difficult. A practice of preemptive LTX in patients with biliary dysplasia in order to prevent development of CCA is now well established in Norway and increasing in numbers, but remains controversial. Based on these conditions, we aimed to report the main outcomes of LTX in patients with PSC and biliary tract dysplasia or cancer, and to consider whether patient selection was optimal or not.

Methods. Data from 147 patients undergoing LTX for PSC in Norway were obtained from hospital records and medical research registers. A primary indication for LTX was determined retrospectively, and pre-LTX diagnostics based on biliary brush cytology were compared with histopathological findings in explanted livers, and outcome was reported for all patients with at least 5 years follow-up.

Results. LTX due to PSC-associated neoplasia accounted for 29.9 % of all transplantations. When considering only patients transplanted due to dysplasia or suspected early-stage CCA, 30.3 % of these patients had no findings of dysplasia or CCA in the explanted liver. Patients with findings of biliary dysplasia in the explanted liver had the most favorable outcome after LTX.

Conclusions. The proportion of PSC patients listed for LTX due to biliary dysplasia and suspected early-stage CCA is increasing, but the margin of error is greater than that previously reported, i.e. more patients are potentially transplanted prematurely. Further detailed studies on this topic are necessary to optimize patient selection for LTX in PSC.

Bakgrunn

Primær skleroserende kolangitt (PSC) er en kronisk leversykdom der inflammasjon i gallegangene gir multifokale forsnævninger og dilatasjoner i galletreet både intra- og ekstrahepatisk, med påfølgende kolestase (1, 2). Sykdomsforløpet er variabelt, men progressivt, der inflammasjon og skade på gallegangs- og levercellene etter hvert vil lede til cirrhoseutvikling og ende-stadium leversykdom (3, 4). Majoriteten av pasientene vil bli i behov av levertransplantasjon til slutt, og selv om PSC regnes som en sjelden sykdom, representerer sykdommen den viktigste primærårsaken til levertransplantasjon i Norge gjennom en årrekke. Utfallet etter levertransplantasjon ved PSC er generelt god, men timing og seleksjon til transplantasjon kompliseres av betydelig økt forekomst av hepatobiliær malignitet, herunder cholangiokarsinom (CCA) spesielt (4). CCA rammer ofte unge pasienter og representerer den viktigste årsaken til PSC-assosiert død (5). Man etterstreber derfor å transplantere pasientene før de utvikler CCA, men diagnostikken av CCA ved PSC er vanskelig (6). På grunn av det relativt gode organtilbudet i Norge har man kunnet transplantere pasienter med funn av gallegangsdysplasi, som anses som en premalign tilstand. Dette har bidratt til en økning i antall PSC-pasienter som transplanteres på et tidligere sykdomsstadium, altså før de utvikler betydelige komplikasjoner tilknyttet langtkommen PSC og/eller ende-stadium leversykdom (4). En studie fra 2015 har dog vist at omkring 20 % av pasientene som ble transplantert på bakgrunn av dysplasi eller mistanke om tidlig stadium CCA ikke hadde funn av neoplasi i eksplantert lever, og dermed potensielt blitt transplantert prematurt i det hovedparten ikke hadde nådd ende-stadium leversykdom (4). Transplantasjon etter funn av dysplasi er nå en veletablert praksis unikt for Norge og de øvrige nordiske landene, men på tross av strategien med preemptiv levertransplantasjon oppdages fremdeles CCA tilfeldig i eksplanterte lever hos PSC-pasienter, og bidrar til en svært dårlig pasientoverlevelse i en pasientgruppe som ellers har gode resultater etter levertransplantasjon (2).

Formålet med denne studentoppgaven var å:

- A) Beskrive hovedtrekk ved PSC-kohorten som ble transplantert i tidsperioden 2006-2016 ved OUS-Rikshospitalet med fokus på indikasjoner for transplantasjon og utfallet etter transplantasjon, herunder med særlig fokus på andelen pasienter som transplanteres grunnet mistanke om dysplasi eller tidlig stadium kreft i galleveier som indikasjon for levertransplantasjon.
- B) Vurdere om kriteriene som nå anvendes for transplantasjon ved dysplasi og mistanke om kreft i galleveiene ved PSC er presise nok til å bidra til optimal pasientseleksjon for levertransplantasjon.

Grunnet omfattende journal- og registergjennomgang er kun tall fra 2006-2016 representert i denne oppgaven, men tenkes å være et utgangspunkt for å se på levertransplantasjonsvirksomheten ved PSC i Norge i hele transplantasjonsperioden fra 1986-2021 i neste rekke.

Etiologi og epidemiologi ved PSC

PSC rammer oftest unge pasienter med en medianalder på 30-40 år ved diagnose, der hovedandelen er menn (ca. 70 %) (7). Det er en sterk assosiasjon til inflammatorisk tarmsykdom (IBD) i det opp mot 2/3 av pasientene har samtidig PSC og IBD, oftest i form av ulcerøs kolitt (8). Mange har også andre autoimmune sykdommer, oftest diabetes mellitus og thyroideasykdom (9). PSC anses som en autoimmun sykdom (2), og selv om flere teorier om patogenesen ved PSC er fremlagt er den fremdeles vesentlig ukjent, noe som vanskeliggjør utvikling av effektiv medisinsk behandling. Prevalensen av PSC er mellom 1-16 per 100.000, med store forskjeller i prevalens bare innenfor Europa (2). Forekomsten av PSC er høyere i Nord-Europa og spesielt Skandinavia enn i andre deler av verden, og dette sammenholdt med at insidensen ser ut til å øke, støtter oppunder teorien om at miljømessige faktorer kan ha betydning for sykdomsutviklingen (10). Genetikk spiller også en viktig rolle, blant annet har førstegradsslektninger av personer med PSC ca. 11 ganger større risiko for å selv utvikle PSC, og genetiske studier har vist sammenheng mellom gener involvert i PSC, IBD og endret immunfunksjon (11, 12). Det er rapportert en høy forekomst av gastrointestinal malignitet blant PSC-pasienter, herunder gallegangs-, galleblære- og kolorektalkreft, noe som påvirker den transplantasjonsfrie overlevelsen (13, 14). Av disse kreftformene er CCA den viktigste determinanten for dårlig prognose ved PSC (5, 15).

Cholangiokarsinom og gallegangsdysplasi ved PSC

PSC er til nå den viktigste etablerte risikofaktoren for utvikling av CCA i vesten, med en omtrent 160-400 ganger større risiko for CCA ved PSC enn i befolkningen for øvrig (5, 16). Livstidsinsidensen hos PSC-pasientene er opp mot 20 %, og vissheten om at man potensielt kan utvikle uhelbredelig kreft medfører en stor psykisk belastning for pasientene (15). Patogenesen ved PSC-CCA antas å følge en trinnvis utvikling fra premaligne til maligne celleforandringer i gallegangsepitelet, drevet frem av inflammatorisk epitelskade, gallesyreoppbygning og det generelle, pro-onkogene mikromiljøet ved PSC (17, 18). Dette støttes av at man oftere finner samtidig dysplasi i eksplanterte PSC-levere med CCA enn hos øvrige PSC-pasienter (17, 18). Sykdomsvarighet eller sykdomsstadium ved PSC ser ikke ut til å innvirke på utvikling av CCA i det opp mot 50 % oppdages samtidig med, eller innen ett år fra PSC-diagnose (16). Det er rapportert enkelte faktorer som ser ut til å øke risikoen for PSC-CCA, blant annet høy alder ved PSC-diagnose, kolorektal neoplasi og tilstedeværelse og varighet av samtidig IBD, men risikoøkningen er liten og er derfor ikke egnet til å definere særlig utsatte PSC-pasienter (18).

Med formål om å detektere og diagnostisere CCA på et tidlig stadium anbefales det vanligvis at PSC-pasienter følger et kontrollopplegg med kombinasjon av årlig radiologisk undersøkelse, der MR lever/MRCP er foretrukket, i kombinasjon med serummålinger av kreftmarkøren CA19-9 hver 6-12 mnd (19). Videre undersøkelser med blant annet endoskopisk retrograd kolangiografi (ERCP) med prøver til børstecytologi er anbefalt ved CCA-suspekterte radiologiske funn eller kontinuerlig forhøyet CA19-9 (18, 20, 21). Selv med denne kombinerte overvåkingen har det dessverre vist seg å være svært vanskelig med presis og tidlig deteksjon av CCA ved PSC, og mange oppdages tilfeldig ved levertransplantasjon eller på et avansert, inoperabelt stadium. De kliniske symptomene ved CCA på tidlig stadium ligner dem man ellers ser ved benign PSC, og mer uttalte B-symptomer er ofte et tegn på avansert sykdom (18).

Behandling av CCA i kurativ hensikt er kirurgisk, enten ved reseksjon eller levertransplantasjon (20). Reseksjon er oftest ikke mulig ved PSC-CCA på grunn av den underliggende leversykdommen som medfører at det ofte ikke vil foreligge tilstrekkelig velfungerende gjenværende levervev etter reseksjon, og kompliseres i tillegg av den «onkogene felteffekten» som medfører økt forekomst av dysplasi i andre områder i galleveiene, slik at reseksjon ikke nødvendigvis fjerner all dysplasi alene (17, 20).

Levertransplantasjon representerer dermed den viktigste kurative behandlingen i denne pasientgruppen. Mortalitet og residivrate er dog svært høyt, slik at en grundig seleksjon av PSC-CCA pasienter er nødvendig for å sikre et akseptabelt utfall etter levertransplantasjon. Pasienter med inoperabelt CCA kan tilbys systemisk kjemoterapi i palliativt øyemed, men kjemoterapi vil i de fleste tilfeller kun gi en begrenset overlevelsesgevinst med en median overlevelse på 11.6 måneder ved metastatisk sykdom (22).

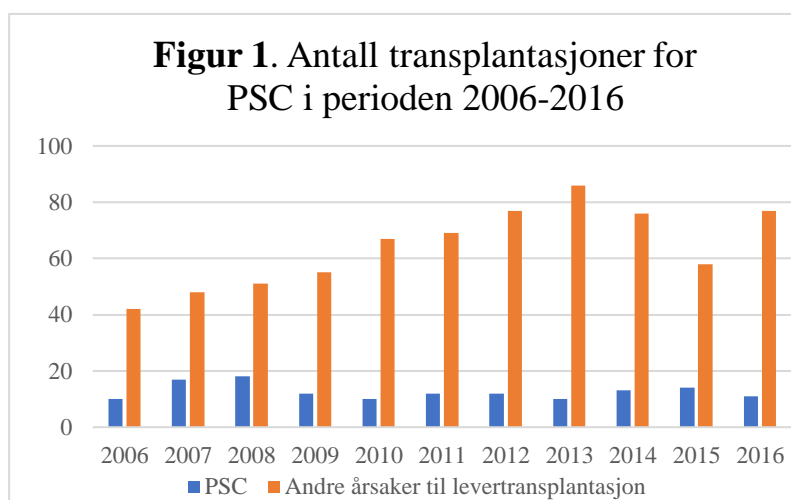
Levertransplantasjon ved PSC

I mangel av effektiv medisinsk behandling som forhindrer sykdomsprogresjon vil de fleste PSC-pasienter være i behov av levertransplantasjon innen 12-21 år fra diagnosetidspunkt (5). 5-årsoverlevelsen er generelt god (2), dette til tross for at residiv av PSC i den transplanterte leveren

forekommer relativt hyppig (omkring 25-30 % av tilfellene)

(23). I tidsperioden 2006-2016 utgjorde levertransplantasjoner ved PSC omtrent 16 % av alle utførte levertransplantasjoner i Norge (re-transplantasjoner ikke medregnet). Årlig fordeling er vist i figur 1. Indikasjonene for levertransplantasjon ved PSC er vanligvis (i) ende-stadium leversykdom i form av dekompensert levercirrhose, (ii) intolerable komplikasjoner til sykdommen, som residiverende infeksjoner i galleveiene (kolangitter), intraktabel kløe og/eller uttalt asteni, (iii) funn av dysplasi i galleveiene ved børstecytologi og iv) mistanke om eller bioptisk verifisert tidlig stadium gallegangskreft etter gitte seleksjonskriterier.

Praksisen med preemtiv levertransplantasjon hos pasienter med funn av dysplasi i galleveiene ble introdusert i år 2003 i Norge (24). Transplantasjon av pasienter med etablert PSC-assosiert CCA har vært kontroversielt, og ble tidligere ansett som en absolutt kontraindikasjon for levertransplantasjon. Noen studier har imidlertid indikert at man ved å selektere pasienter med lavt TNM-stadium og lav CA19-9 kan oppnå akseptabel 5-års overlevelse (25). Ved Mayo-klinikken i Rochester, USA, ble det dessuten utviklet en



Figuren viser en årlig fordeling av antall transplantasjoner for PSC i perioden 2006-2016 sammenlignet med levertransplantasjoner for andre årsaker. Tallene omfatter kun førstegangs levertransplantasjoner.

protokoll på 1990-tallet, hvor det er åpnet opp for levertransplantasjon av svært selekterte PSC-pasienter etter neoadjuvant strålebehandling og kjemoterapi, og de har kunnet vise til gode overlevelsesresultater (26). Transplantasjon etter Mayo-protokollen ble introdusert i Norge i 2009, men resultatene fra Mayo-klinikken har vist seg vanskelig å reprodusere, slik at denne protokollen nå ikke følges i Norge.

Materiale og metode

Pasientene

Utredning, transplantasjon og oppfølging etter levertransplantasjon i Norge foregår ved Avdeling for transplantasjonsmedisin, Klinikk for kirurgi, inflammasjonsmedisin og transplantasjon, Rikshospitalet ved Oslo universitetssykehus. Aktuelle studie utgjør en retrospektiv observasjonsstudie av levertransplanterte PSC-pasienter hvor data ble innhentet fra sykehusets pasientjournal DIPS, databasen til Norsk senter for PSC (NoPSC), Nordisk levertransplantasjonsregister og et tidligere datasett som har beskrevet transplanterte PSC-pasienter i tidsperioden 1984-2009.

Alle PSC-pasienter som gjennomgikk førstegangs levertransplantasjon i Norge i tidsperioden 2006-2016 ved Rikshospitalet ble identifisert ut ifra Nordisk levertransplantasjonsregister (NLTR, scandiatransplant.org), ved å selektere ut alle som var akseptert for levertransplantasjon under diagnosekodene PSC (SCCH), cholangiokarsinom (CHCA) og «biliary tract cancer» (BTCA). Dette resulterte i et utvalg på 163 pasienter, 16 pasienter ble ekskludert grunnet usikkerhet vedrørende PSC-diagnose og/eller at de ble avmeldt venteliste og ikke gjennomførte levertransplantasjon. Totalt 147 pasienter ble inkludert i studien.

Kliniske, radiologiske, cytologiske, histopatologiske og biokjemiske data ble samlet inn retrospektivt og registrert i excel, og lagret på sykehusets servere for sensitive data. Minimum 5 års oppfølgingsdata etter transplantasjon ble innhentet for alle pasienter (n=147), siste dato for oppfølging var 1.desember 2021. Ingen pasienter ble ekskludert på bakgrunn av manglende oppfølging.

Skriftlig informert samtykke ble anskaffet fra alle studiedeltakere ved inklusjon i det nordiske levertransplantasjonsregisteret. Studieprotokoller ble godkjent av Regional Etisk Komité for medisin- og helsefaglig forskningsetikk i sør-øst Norge (6.2008.1723)

Definisjoner

Diagnose PSC og IBD ble definert etter standardkriterier (2, 27). Histologi i eksplantert lever ble basert på opprinnelig histopatologisk undersøkelse og beskrivelse av patolog. Indikasjon for levertransplantasjon ble basert på gjennomgang av pasientjournal i den hensikt å etablere hovedindikasjon for levertransplantasjon. I tilfeller der det ikke var mulig å avgjøre en enkeltårsak ble kombinerte årsaker ført opp. Indikasjonene ble deretter gruppert i tre hovedgrupper; i) ende-stadium leversykdom, herunder cirrhose og leversvikt, ii) intolerable komplikasjoner til PSC i fravær av ende-stadium leversykdom, herunder asteni, intens kløe og/eller residiverende kolangitter og iii) hepatobiliær neoplasi.

Pasientgruppen som ble transplantert grunnet neoplasi ble videre inndelt i følgende hovedgrupper; gallegangsdysplasi, mistenkt CCA, diagnostisert CCA, mistenkt hepatocellulært karsinom (HCC) og mistenkt malignitet i galleblære (etter funn av galleblærepolypper). Indikasjonen gallegangsdysplasi inkluderte funn av dysplasi i siste børstecytologi fra galleveier tatt forut for transplantasjon, der pasienten ble transplantert for å forhindre fremtidig utvikling til CCA. Dysplasi ble inndelt i lav-, moderat- og høygradig. I de tilfeller der pasienten hadde flere grader av dysplasi samtidig ble kun høyeste grad av dysplasi registrert. Hos disse pasientene forelå ingen mistanke om CCA før transplantasjon. Mistenkt CCA omfattet tilfeller der ulike kombinasjoner av børstecytologi og/eller radiologiske funn og/eller CA19-9 over øvre referanseområde og/eller B-symptomer førte til sterk mistanke om CCA, men der diagnostikken forut for transplantasjon forble inkonklusiv.

Diagnostisert CCA omfattet PSC-pasienter med et histopatologisk verifisert CCA, eventuelt en svært radiologisk suspekt tumor sammenholdt med CA19-9 > 100 og/eller dysplastiske celler ved børstecytologi, ingen tegn til metastasering ved CT-undersøkelse, tumorstørrelse < 3 cm og i noen tilfeller en laparoskopisk staging-prosedyre før transplantasjon for å utelukke ekstrahepatisk spredning i buken, i henhold til inklusjonskriteriene i den tidligere omtalte Mayo-protokollen (28).

Ved analysering av sammenhenger mellom indikasjon og utfall ved transplantasjon ble pasienter transplantert på bakgrunn av dysplasi, og med funn av CCA i uttatt lever, ansett som tilfeldig oppdagede i det det ikke forelå egentlig mistanke om kreftutvikling på tidspunktet de ble påmeldt venteliste. Stadium av CCA ble registrert i henhold til American Joint Committee

on Cancer (AJCC)-klassifikasjonen (versjon 8) og basert på TNM-klassifisering i histopatologisk beskrivelse av eksplantert lever.

Ved utregning av prediktive verdier for sammenhengen mellom resultatet av børstecytologi og funn i eksplantert lever ble alle grader av dysplasi ved børstecytologi samlet til ett og korrelert til om det ble gjenfunnet neoplasi i lever (inkludert CCA).

Fra 31.01.2007 ble det innført en ny analysemetode for serummarkøren CA19-9, slik at laboratoriet rapportere verdier under 30 kU/L som lavere enn ved gammel metode, og verdier over 30 kU/L som høyere enn ved gammel metode. Øvre referanseområde lå konstant på 60 kU/L i hele tidsperioden fra 2006-2016. Disse forskjellene i rapportering påvirket ikke analysene våre da medianverdiene lå over 30 kU/L i alle analysene. CA19-9 nivåer var tilgjengelig hos 138 av de inkluderte pasientene (93.9 %).

Statistiske analyser

Materialet ble analysert ved hjelp av SPSS Statistics versjon 26 (IBM, Chicago, IL) med vekt på deskriptiv statistikk og overlevelsesanalyser. Kontinuerlige data ble rapportert som median med variasjonsbredde da de ikke var normalfordelte. Sammenligninger mellom kontinuerlige variabler ble utført ved Mann-Whitney U-test, og p-verdier under 0.05 ble ansett som statistisk signifikant. Figurer ble utarbeidet i Microsoft Office Powerpoint 2016 og Microsoft Office Excel 2016.

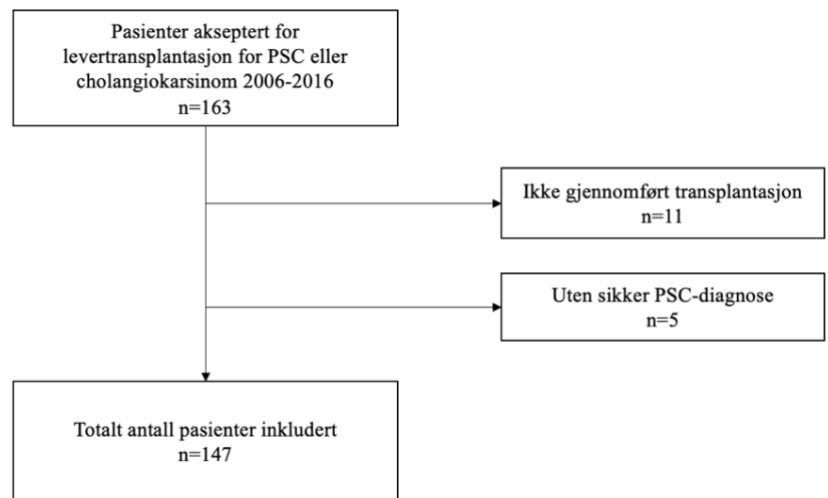
Overlevelse ble estimert ved hjelp av Kaplan-Meier analyse av pasienter med lik eller mer enn 5 års oppfølgingstid, som utgjorde alle inkluderte pasienter, n=147. Pasientoverlevelse ble beregnet, uten at re-transplantasjon ble medregnet som hendelse eller sensurering.

Pasienter som manglet tilgjengelig histopatologisk beskrivelse av eksplantert lever ble ikke tatt med i overlevelsesanalysen der denne lå til grunn for sammenligningen (n=1).

Overlevelsesanalyser ble også utført kun på CCA-gruppen (n=15). Analysene ble utført og fremstilt i SPSS. Log-rank test ble brukt for å undersøke signifikante forskjeller i overlevelse mellom subgrupper, og p-verdier under 0.05 ble ansett statistisk signifikant.

Resultater

Fra det opprinnelige utvalget på 163 pasienter ble 147 PSC-pasienter som ble førstegangs levertransplantert i perioden 2006-2016 inkludert i studien. Seksten pasienter ble ekskludert, enten fordi de manglet sikker PSC-diagnose (n=5) eller fordi de ikke ble transplantert (n=11), (figur 2). Av pasientene som ikke ble transplantert ble n=8 ekskludert på grunn av ekstrahepatisk metastasering



Figur 1. Flytskjema som viser utvelgelsen av pasientene inkludert i studien (n = 147).

av CCA, enten diagnostisert ved frysesnittbiopsi fra ekstrahepatisk vev peroperativt på transplantasjonstidspunkt (n=7), eller i forløpet av utredning av nytilkomne symptomer mens pasienten stod på venteliste (n=1). De øvrige tre pasientene som ikke ble transplantert døde av

andre årsaker mens de stod på venteliste (tabell 1). Per 01.12.2021 hadde 147 inkluderte pasienter minst 5-års oppfølgingstid, totalt 28 pasienter var døde. Dødsårsaken var relatert til PSC-assosiert malignitet hos 14 pasienter (50 %), hvorav CCA utgjorde 13 tilfeller og galleblærekarinom utgjorde ett tilfelle. Tre pasienter døde av komplikasjoner relatert til PSC (10.7 %), syv pasienter døde av årsaker som ikke kunne relateres til PSC (25 %) og hos fire pasienter var dødsårsaken ukjent (14.3 %) (tabell 2).

Tabell 1. Ekskluderte pasienter med primær skleroserende kolangitt (PSC) som ble avmeldt venteliste for levertransplantasjon og derfor ikke ble transplantert, n=11

Antall PSC pasienter avmeldt ventelisten for levertransplantasjon (2006-2016)	11
Indikasjon for levertransplantasjon	
Ende-stadium leversykdom	3 (27.3 %)
Intolerable komplikasjoner til PSC	2 (18.2 %)
Asteni	1
Kløe	1
Dysplasi i galleganger	1 (0.9 %)
Mistanke om cholangiokarsinom	5 (45.5 %)
Årsak til avmelding fra venteliste	
Død før transplantasjon	3 (27.3 %)
Dødsårsak	
PSC-komplikasjoner ¹	2
Suicid	1
Ekstrahepatisk cholangiokarsinom	8 (72.7 %)
Oppdaget ved frysesnitt peroperativt ²	7
Oppdaget ved utredning av nytilkomne symptomer i ventetiden ³	1
Antall døde ved studiens slutt	11 (100 %)

Tabell 1 presenterer årsaker til at PSC-pasienter ble avmeldt venteliste for levertransplantasjon. ¹ En pasient døde av akutt leversvikt på venteliste, og 1 pasient døde av bakteriell kolangitt med påfølgende sepsis

² Syv pasienter fikk påvist ekstrahepatisk spredning av cholangiokarsinom ved undersøkelse av frysesnitt tatt på operasjonsbordet under transplantasjon, transplantasjon ble derfor avbrutt

³ En pasient ble avmeldt venteliste etter funn av cholangiokarsinom ved utredning av nytilkomne B-symptomer og økende kolestasesymptomer i ventetiden.

Generelle pasientkarakteristika

Blant de 147 inkluderte pasientene var det en overvekt mannlige pasienter (n=110, 74.8 %). Median alder ved diagnosetidspunkt for PSC var 35 år (variasjonsbredde, 9-71), og median alder ved påmelding til venteliste for transplantasjon var 44 år (variasjonsbredde, 17-73) (tabell 2). IBD forelå hos 107 pasienter (72.8 %), og ulcerøs kolitt var den dominerende IBD subtypen med 98 pasienter mot 9 pasienter med Crohns sykdom. Nitten pasienter (12.9 %) fikk påvist kolorektal neoplasi i løpet av observasjonstiden uavhengig av tidspunkt for levertransplantasjon, syv (4.8 %) av disse representerte kolorektale karsinomer (tabell 2).

Tabell 2. Pasientkarakteristika hos de inkluderte pasientene i studien, ved levertransplantasjon for primær skleroserende kolangitt (PSC) i perioden 2006-2016, n=147

Antall PSC-pasienter	147
Mannlige pasienter	110 (74.8 %)
Median alder ved PSC-diagnose (variasjonsbredde)	35 (9-71)
Median alder ved påmelding til venteliste for levertransplantasjon (variasjonsbredde)	44 (17-73)
IBD ¹	107 (72.8 %)
IBD subtype	
Ulcerøs kolitt	98 (66.7 %)
Crohns sykdom	9 (6.1 %)
Kolorektal neoplasi	19 (12.9 %)
DALM	4 (2.7 %)
Lavgradig dysplasi	3 (2 %)
Høygradig dysplasi	5 (3.4 %)
Karsinom	7 (4.8 %)
Levercirrhose i eksplantat	86 (58.9 %)
Hepatobiliær neoplasi i eksplantat ²	42 (28.6 %)
Lavgradig dysplasi i galleganger	13 (8.9 %)
Moderat dysplasi i galleganger	5 (3.4 %)
Høygradig dysplasi i galleganger	3 (2 %)
Lavgradig dysplasi i galleblære	1 (0.7 %)
Høygradig dysplasi i galleblære	1 (0.7 %)
Cholangiokarsinom	15 (10.2 %)
Galleblærekarsinom	1 (0.7 %)
Hepatocellulært karsinom	3 (2 %)
Antall døde ved studiens slutt ³	28 (19 %)
Dødsårsak ⁴	
Ikke PSC-relatert	7 (25 %)
Relatert til PSC-assosiert malignitet ⁵	14 (50 %)
Relatert til PSC-komplikasjon	3 (10.7 %)
Ukjent	4 (14.3 %)

Tabell 2 gir en oversikt over pasientkarakteristika hos de inkluderte pasientene.

PSC, primær skleroserende kolangitt; IBD, inflammatorisk tarmsykdom; DALM, dysplasi-assosierte lesjoner.

¹ Inflammatorisk tarmsykdom og kolorektal neoplasi gjelder på et hvert tidspunkt uavhengig av levertransplantasjon;

² Hepatobiliær neoplasi er histologisk verifisert i eksplantert lever, basert på patologirapport som var tilgjengelig hos 146 pasienter. Kun den mest maligne tilstanden er medregnet i tilfeller der pasienten både hadde dysplasi og malignitet. Tre pasienter hadde forandringer tilsvarende usikker for dysplasi, disse er ikke medregnet i denne gruppen;

³ Antall døde av de totalt 147 inkluderte pasientene;

⁴ Dødsårsak ble bestemt etter journalgjennomgang og er ikke hentet fra dødsårsaksregisteret;

⁵ PSC-assosiert malignitet omfatter her cholangiokarsinom, hepatocellulært karsinom og galleblærekarsinom.

Indikasjoner for transplantasjon ved PSC

Tabell 3 viser fordelingen av hovedindikasjoner for levertransplantasjon ved PSC i tidsperioden 2006-2016. Majoriteten av pasientene ble transplantert av andre grunner enn ende-stadium leversykdom, som i seg selv utgjorde 40.8 % av tilfellene (n=60). Intolerable komplikasjoner til PSC (n=43) og hepatobiliær neoplasi (n=44) utgjorde henholdsvis 29.3 % og 29.9 % av indikasjonene. Innenfor gruppen intolerable komplikasjoner til PSC var asteni den viktigste enkeltstående indikasjon for transplantasjon (n=14, 9.5 %), men oftest var det ulike kombinasjoner av asteni og/eller kløe og/eller residiverende kolangitter som til sammen representerte indikasjon for levertransplantasjon i denne gruppen (n=20, 13.6 %). Andre årsaker til levertransplantasjon i form av intolerable komplikasjoner ved PSC var gjentatte, alvorlige variceblødninger uten cirrhose med bevart leverfunksjon for øvrig (n=2).

Tabell 3. Hovedindikasjon for levertransplantasjon ved primær skleroserende kolangitt (PSC) i perioden 2006-2016, n=147

Hovedindikasjon	
Ende-stadium leversykdom	60 (40.8 %)
Intolerable komplikasjoner til PSC	43 (29.3 %)
Asteni	14 (9.5 %)
Residiverende kolangitter	5 (3.4 %)
Kløe	2 (1.4 %)
Kombinasjoner av asteni og/eller kløe og/eller residiverende kolangitter ¹	20 (13.6 %)
Annet ²	2
Hepatobiliær neoplasi	44 (29.9 %)
Dysplasi i galleganger ³	24 (16.3 %)
Mistanke om cholangiokarsinom ⁴	9 (6.1 %)
Diagnostisert cholangiokarsinom ⁵	5 (3.4 %)
Mistanke om malignitet i galleblære	2 (1.4 %)
Mistanke om hepatocellulært karsinom	2 (1.4 %)
Annet ⁶	2 (1.4 %)
Totalt	147

Tabellen viser fordelingen av hovedindikasjon for levertransplantasjon hos de inkluderte pasientene (n=147), og er basert på gjennomgang av pasientjournal. Ende-stadium leversykdom omfatter pasienter med cirrhose og nedsatt syntesefunksjon. Intolerable komplikasjoner til PSC inkluderer asteni, kløe og residiverende kolangitter uten ende-stadium leversykdom.

¹ I 20 tilfeller var det ikke mulig å avgjøre en enkelt hovedindikasjon for transplantasjon;

² To pasienter ble transplantert grunnet alvorlige variceblødninger ved ikke-cirrhosisk lever og med bevart syntesefunksjon;

³ Pasienter med dysplasi i galleganger påvist ved børstestøver transplanteres for å hindre videre utvikling til cholangiokarsinom;

⁴ Pasienter med sterk mistanke om cholangiokarsinom, basert på kombinasjoner av radiologiske funn, børstecytologi og tumormarkør CA19-9, men uten bekreftet diagnose før transplantasjon;

⁵ Pasienter med diagnostisert cholangiokarsinom, påmeldt levertransplantasjon etter Mayo-protokollen, ref. hovedteksten;

⁶ Andre indikasjoner til levertransplantasjon for neoplasi ved PSC var galleblærekarsinom fjernet på forhånd (ved lokalsykehus) med ufrie reseksjonsrender (n=2).

Innenfor pasientgruppen som ble transplantert på bakgrunn av hepatobiliær neoplasi (n=44) utgjorde pasienter med dysplasi i galleganger den største gruppen (16.3 % av totalpopulasjonen, n=24), dernest pasienter med sterk mistanke om CCA (6.1 % av totalpopulasjonen, n=9) (tabell 3). De øvrige tilfellene i gruppen hepatobiliær neoplasi var transplantasjon grunnet funn av polypper i galleblære, klassifisert som mistanke om malignitet i galleblære (1.4 %, n=2), radiologiske funn suspekt på HCC (1.4 %, n=2) samt to PSC-pasienter som ble transplantert etter å ha fjernet galleblærekarsinom ved lokalsykehus med ufrie reseksjonsrender (1.4 %). Fem pasienter ble transplantert på bakgrunn av diagnostisert CCA, disse utgjorde 3.4 % av alle inkluderte pasienter i studien. Diagnosen ble fastsatt etter inklusjonskriteriene i Mayo-protokollen; histopatologisk verifisert perihilært CCA, eventuelt en svært radiologisk suspekt tumor sammenholdt med CA19-9 > 100 og/eller dysplastiske celler ved børstecytologi. Tre av disse gjennomførte Mayo-protokollen (2 % av totalpopulasjonen), det vil si neoadjuvant strålebehandling og kjemoterapi forut for levertransplantasjon, mens de resterende to pasientene med diagnostisert CCA ble levertransplantert uten forutgående adjuvant behandling. Disse to gjennomførte heller ikke laparoskopisk staging-prosedyre før transplantasjon, slik som de tre pasientene med Mayo-protokoll gjorde. Årsakene til at to av pasientene med diagnostisert CCA ikke fulgte Mayo-protokollen var at én pasient ikke hadde en radiologisk avgrensbar tumor tilgjengelig for strålebehandling, og at det hos den andre pasienten ble oppfattet at det var nødvendig med raskest mulig levertransplantasjon.

Resultat av histopatologisk undersøkelse av eksplantert lever ved PSC

Histopatologisk beskrivelse av uttatt lever var tilgjengelig hos 146 pasienter. Cirrhose eller begynnende cirrhoseutvikling i uttatt lever forelå hos 58.9% (n=86), (tabell 2). Hos pasientgruppen med benign PSC forelå cirrhose hos 70.2 % (73/104). Totalt 28.6 % av pasientene hadde funn av hepatobiliær neoplasi i eksplantat (n=42), i form av dysplasi i galleganger og/eller galleblære (15.8 %, 23/146), CCA (10.3 %, 15/146), HCC (2 %, 3/146) og galleblærekarsinom (GBC) (0.7 %, 1/146). Isolert dysplasi i galleganger utgjorde den største gruppen med 21 tilfeller, herunder lavgradig dysplasi (n=13), moderat dysplasi (n=5) og høygradig dysplasi (n=3). Ytterligere to pasienter hadde dysplasi i galleblære (tabell 2).

Tabell 4 gir en nærmere oversikt over PSC-pasientene som hadde funn av hepatobiliær malignitet i eksplantert lever (n=19), i form av CCA (n=15), HCC (n=3) eller GBC (n=1). Disse pasientene utgjorde dermed 13 % av den totale studiepopulasjonen med tilgjengelig histopatologisk beskrivelse (19/146). CCA var den vanligste typen malignitet, og hadde de yngste pasientene med en medianalder på 53 år ved diagnostetidspunkt (variasjonsbredde, 39-68 år), samt kortest mediantid fra PSC-diagnose til malignitetsdiagnose på 9 mnd (variasjonsbredde, 0-122 mnd). For HCC og GBC var medianalder ved diagnostetidspunkt henholdsvis 62 år (variasjonsbredde, 53-66 år) og 67 år, og mediantid fra PSC-diagnose til malignitetsdiagnose var henholdsvis 18 år (variasjonsbredde, 12-37) og 2 mnd. Alle pasientene med HCC hadde samtidig levercirrhose ved histopatologisk undersøkelse, mens kun 20 % (n=3) med CCA hadde det. Pasienten med GBC hadde ikke levercirrhose.

Pasienter med gallegangsdysplasi eller cholangiokarsinom

Tabell 5 presenterer kliniske karakteristika hos pasientene med funn av CCA i eksplantert lever (n=15). Vedrørende anatomisk lokalisasjon av CCA var 80 % (n=12) perihilære, og 20 % (n=3) intrahepatiske. Samtidig CCA og gallegangsdysplasi var til stede i eksplantert lever hos 46.7 % (n=7), hyppigst høygradig dysplasi/Bil-IN 3 (n=7). Resultat av børstecytologi forelå på 93.3 % (hos 14 av 15) før transplantasjon, hos 33.3 % av disse var det funn av høygradig dysplasi i prøven nærmest påmelding til venteliste (n=5). Hos 73.3 % var verdien av CA19-9 ved siste prøve før påmelding til venteliste over øvre referanseverdi (n=11), og medianverdien av CA19-9 for alle pasienter med PSC-CCA (n=15) var 213 (variasjonsbredde, 6-4371). Etter 5 års oppfølgingstid hadde 86.7 % (n=13) fått residiv av sitt CCA, definert ved histologisk verifisert metastase eller metastatisk sykdom avdekket ved CT

Tabell 4. Histologisk verifisert hepatobiliær malignitet i uttatt lever ved levertransplantasjon hos pasienter med primær skleroserende kolangitt (PSC) i perioden 2006-2016, gruppert etter type malignitet, n=19.

	Cholangio-karsinom	Hepato-cellulært karsinom	Galleblære-karsinom
Antall pasienter	15	3	1
Median alder ved malignitetsdiagnose (variasjonsbredde)	53 år (39-68)	62 år (53-66)	67 år
Mediantid fra PSC-diagnose til malignitetsdiagnose (variasjonsbredde)	9 mnd (0-122)	18 år (12-37)	2 mnd
Samtidig levercirrhose (%)	3 (20 %)	3 (100 %)	0 (0 %)
Mistenkt eller diagnostisert malignitet før transplantasjon	9 (60 %)	1 (33 %)	1 (100 %) ¹

Tabell 4 viser pasientkarakteristika hos PSC-pasienter med hepatobiliær malignitet, gruppert etter type malignitet.

¹ Pasienten med galleblærekarsinom ble levertransplantert på grunn av sterk mistanke om cholangiokarsinom.

abdomen. Mediantid fra transplantasjonsdato til CCA-residiv var 21 måneder (variasjonsbredde, 6-33), og mediantid fra påvist residiv til dødsdato var 6 måneder (variasjonsbredde, 2-42). Kun én pasient var i live med residiv ved studiens slutt; vedkommende fikk residiv 6 år etter levertransplantasjon, slik at residivandelen sett under hele oppfølgingstiden ble 93.3 % (n=14). Kun en pasient hadde ikke fått residiv 10 år etter første levertransplantasjon der det ble funnet CCA, vedkommende ble akutt re-transplantert 3 uker etter første levertransplantasjon på grunn av mykotiske aneurismer i a.hepatica.

Tabell 5. Kliniske karakteristika hos pasienter med primær skleroserende kolangitt (PSC) med funn av cholangiokarsinom i uttatt lever ved levertransplantasjon i perioden 2006-2016, n=15

Antall pasienter	15
Tumorlokalisasjon	
Intrahepatisk	3 (20 %)
Perihilært	12 (80 %)
Distalt ekstrahepatisk	0 (0 %)
Samtidig dysplasi	7 (46.7 %)
BiIN-2 til stede	2
BiIN-3 til stede	7
Børstecytologi gjort før transplantasjon	14 (93.3 %)
Median tid fra børsteprobe til tidspunkt for påmelding til venteliste for levertransplantasjon (variasjonsbredde)	10.5 uker (1-254)
Funn ved siste børstecytologi	
Ikke-representativ prøve	1 (6.7 %)
Normale og/eller reaktive celler	5 (33.3 %)
Usikker for dysplasi	3 (20 %)
Lavgradig til moderat dysplasi	1 (6.7 %)
Høygradig dysplasi	5 (33.3 %)
Antall tilfeldig oppdagede ¹	6 (40 %)
Medianverdi for CA19-9 nærmest tidspunkt for påmelding til levertransplantasjon (intervall)	213 (6-4371)
Antall pasienter med CA19-9 over øvre referanseverdi ²	11 (73.3 %)
Mediantid fra CA19-9-prøvetaking til tidspunkt for påmelding til venteliste for levertransplantasjon (variasjonsbredde)	5 dager (0-64)
5-års residiv av cholangiokarsinom ³	13 (86.7 %)
Mediantid fra transplantasjon til residiv (variasjonsbredde)	21 mnd. (6-33)
Mediantid fra residiv til dødsdato (variasjonsbredde)	6 mnd. (2-42)
Antall døde ved studiens slutt	13 (86.7 %)

¹ Med tilfeldig oppdagede menes tilfeller av cholangiokarsinom som ikke var mistenkt på forhånd, inkludert pasienter som ble transplantert på bakgrunn av dysplasi ved børsteprover fra galleganger

² Øvre referanseverdi for CA19-9 var 60 IU*10³

³ Residiv av cholangiokarsinom etter 5 års observasjonstid (n=13). Under hele oppfølgingstiden fikk 14 pasienter påvist residiv av cholangiokarsinom, i det en pasient fikk residiv 6 år etter transplantasjon.

Tabell 6 presenterer kliniske karakteristika hos de 21 pasientene som fikk påvist dysplasi i galleganger ved histopatologisk undersøkelse av eksplantert lever. Av disse hadde 30.4 % samtidig cirrhose (n=7). Hos 14.3 % var verdien av CA19-9 over øvre referanseverdi (n=3) ved tidspunkt for påmelding til levertransplantasjon, og medianverdi for CA19-9 i hele dysplasi-gruppen (n=21) var 31 (variasjonsbredde, 6-179). Hos tre pasienter var det beskrevet ufri reseksjonsrand i ekstrahepatiske galleveier med henblikk på dysplasi, og hos én av disse pasientene ble det senere påvist et inoperabelt CCA 5 år etter transplantasjon. Vedkommende hadde hatt høygradig dysplasi i ductus choledocus med ufrie reseksjonsrender. Sett under hele oppfølgingstiden hadde ytterligere én pasient med dysplasi utviklet metastatisk sykdom 14 år etter levertransplantasjon. Denne pasienten ble transplantert etter først å ha fjernet et galleblærekarinom med ufrie reseksjonsrender, hvor histologi av levereksplantatet viste høygradig dysplasi i galleganger i hilusområdet, men også lavgradig dysplasi med ufri reseksjonsrand i ekstrahepatisk gallegang. Residivet ble fastsatt ved biopsi av forandringer i bukvegg, men det var ikke klart om denne metastasen hadde opphav fra galleblære eller gallegang.

Sammenheng mellom indikasjon og utfall ved levertransplantasjon

Korrelasjonen mellom funn av dysplasi ved siste børstecytologi før transplantasjon og funn i eksplantert lever er fremstilt i tabell 7 og inkluderer pasienter der histopatologisk beskrivelse av eksplantert lever var tilgjengelig, og der det var tatt børsteprøver fra galleveiene på forhånd (n=113). Ved å utelate tilfeller usikre for dysplasi eller ikke-representativt materiale fant vi at sensitivitet, spesifisitet, positiv prediktiv verdi og negativ prediktiv verdi var henholdsvis 67.7 %, 91.4 %, 80.8 % og 84.1 %, dersom alle grader av dysplasi i børsteprøver ble regnet som indikator på neoplasi i eksplantat, inkludert CCA. Figur 3a viser utfallet etter histopatologisk undersøkelse hos pasientene som hadde sterk mistanke om CCA som indikasjon for

Tabell 6. Kliniske karakteristika hos PSC-pasientene med funn av dysplasi i galleganger.

Antall pasienter	21
Samtidig cirrhose	7 (30.4 %)
Medianverdi for CA19-9 nærmest tidspunkt for påmelding til levertransplantasjon (intervall)	31 (6-179)
Antall pasienter med CA19-9 over øvre referanseverdi ³	3 (14.3 %)
Mediantid fra CA19-9-prøvetaking til tidspunkt for påmelding til venteliste for levertransplantasjon (variasjonsbredde)	4 dager (2-62)
Antall med ufri reseksjonsrand	3 (14.3 %)
5-års residiv ^{1,2}	1 (33.3 %)

Tabellen viser kliniske karakteristika hos PSC-pasientene som hadde funn av dysplasi i galleganger (n=21). Ytterligere to pasienter hadde funn av dysplasi i galleblæren, 1 høygradig og 1 lavgradig, men disse er ikke inkludert her.

¹ En pasient med ufrie reseksjonsrender mot høygradig dysplasi i ductus choledocus fikk 5 år senere påvist biopsiverifisert distalt cholangiokarinom, inoperabelt

² For hele observasjonstiden fikk ytterligere én pasient residiv 14 år etter levertransplantasjon, det refereres til hovedteksten for ytterligere beskrivelse.

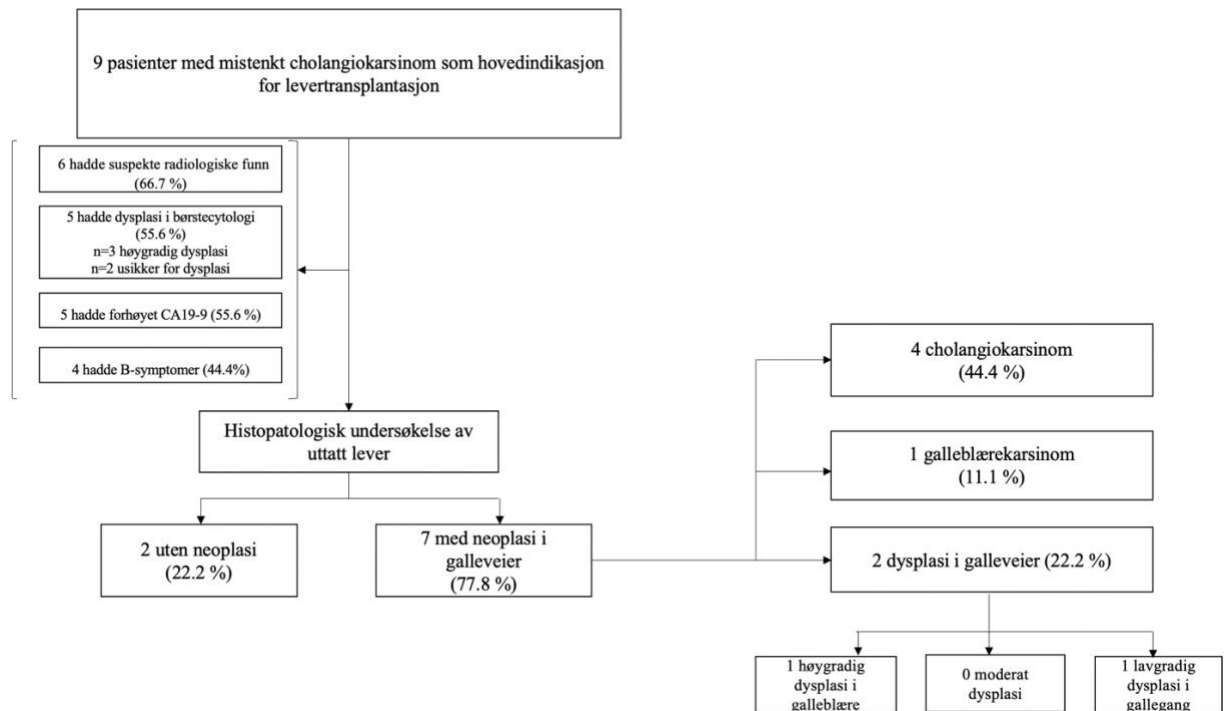
transplantasjon (n=9). Andelen uten funn av dysplasi eller CCA i eksplantert lever var 22.2 % (2/9). Tilsvarende oversikt er vist for pasientene som ble transplantert på bakgrunn av funn av dysplasi i galleveier (n=24) (figur 3b), hvor andelen uten dysplasi eller CCA var 33.3 % (8/24). Samlet sett viser figur 3c) at for gruppen som ble transplantert på bakgrunn av mistanke om CCA eller funn av dysplasi (n=33) var det hele 30.3 % (10/33) som ikke hadde neoplasi i uttatt lever. Dersom man også inkluderte de fem pasientene transplantert på grunn av diagnostisert CCA (total n=38) ble andelen uten neoplasi redusert til 26.3 % (10/38). Figur 4 fremstiller sammenhengen for alle inkluderte pasienter der histopatologisk beskrivelse var tilgjengelig (n=146). Blant pasientene med mistenkt CCA (n=9) hadde 22.2 % kun dysplasi (2/9), hvorav en av disse hadde høygradig dysplasi i galleblæren. Blant pasienter transplantert på bakgrunn av dysplasi (n=24) ble det oppdaget CCA hos 8.3 % (2/24). Blant pasientene som ble transplantert av andre indikasjoner fikk 3.7 % påvist tilfeldig CCA (4/108) og 6.4 % påvist dysplasi (n=108). I hele pasientpopulasjonen (n=147) var det altså seks tilfeldige oppdagede tilfeller av CCA.

Tabell 7. Sammenheng mellom siste børstecytologi før transplantasjon og histopatologisk undersøkelse av levereksplantat hos inkluderte pasienter der dette var tilgjengelig, n=113.

Børstecytologi	Funn i eksplantert lever					
	Ingen dysplasi, n (%)	Lavgradig dysplasi, n (%)	Moderat dysplasi, n (%)	Høygradig dysplasi, n (%)	Cholangio-karsinom, n (%)	Usikker for dysplasi, n (%)
Ingen dysplasi, n=64	53 (46.9)	2 (1.8)	2 (1.8)	1 (0.9)	5 (4.4)	1 (0.9)
Lavgradig dysplasi, n=5	3 (2.7)	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)
Moderat dysplasi, n=10	2 (1.8)	4 (3.5)	2 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0)
Høygradig dysplasi, n=13	0 (0)	4 (3.5)	2 (1.8)	1 (0.9)	5 (4.4)	1 (0.9)
Usikker for dysplasi, n=9	5 (4.4)	2 (1.8)	0 (0)	0 (0)	2 (1.8)	0 (0)
Ikke representativ prøve, n=12	11 (9.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)

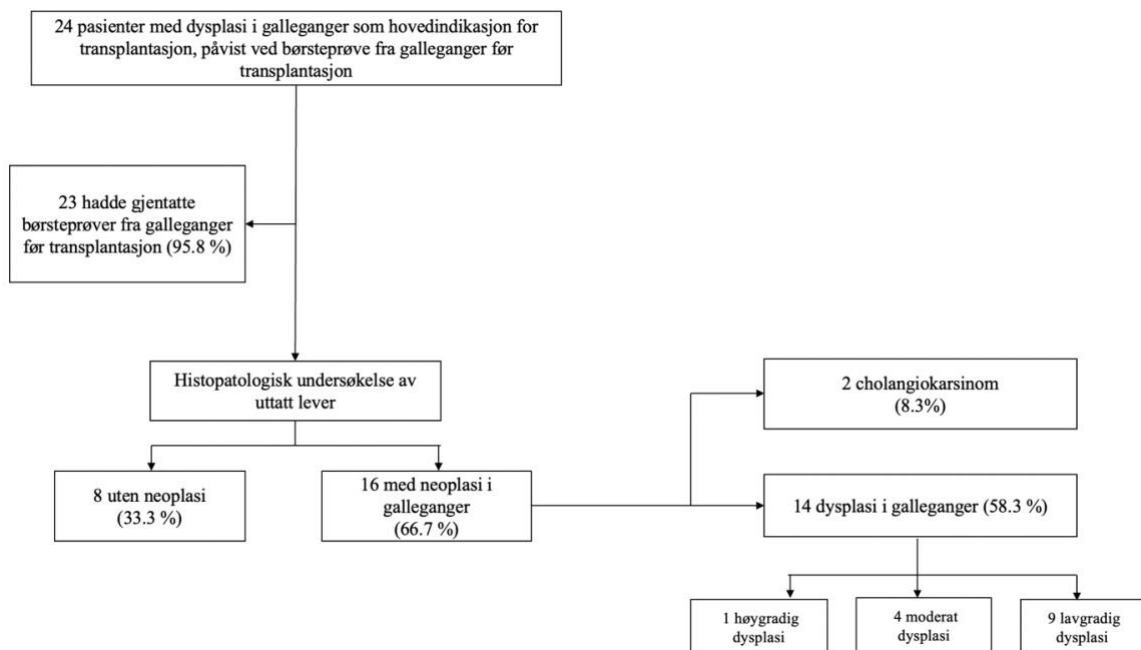
Tabellen viser sammenheng mellom børstecytologi og funn i levereksplantat. Prosentandel er basert på totalantallet av de n=113 analyserte pasientene. Dysplasi i eksplantat inkluderer dysplasi i galleganger og/eller galleblære. Hos en pasient var det funn av galleblærekarsinom ved histopatologisk undersøkelse, der børstecytologisk svar før transplantasjon var usikker for dysplasi (n=1), men denne pasienten er ikke tatt med i oversikten.

Figur 3a. Resultatet av histologisk undersøkelse av eksplantert lever hos PSC-pasienter med mistenkt cholangiokarsinom som hovedindikasjon for levertransplantasjon, n=9.



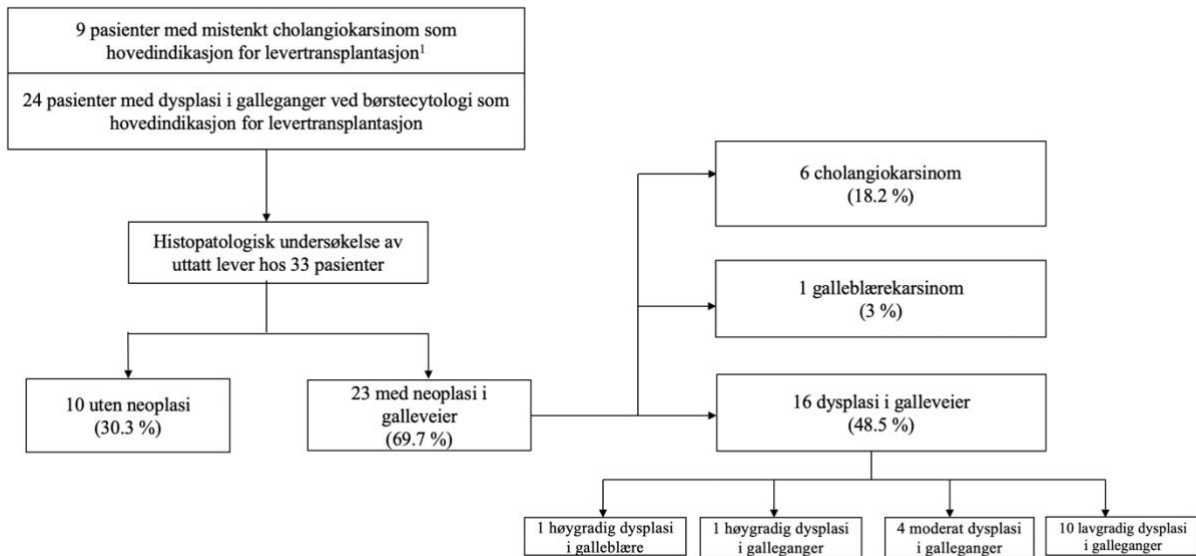
Figuren viser utfallet etter histopatologisk undersøkelse av eksplantert lever hos n=9 pasienter som ble transplantert på bakgrunn av mistenkt cholangiokarsinom (for beskrivelse av indikasjonen refereres det til hovedteksten).

Figur 3b. Resultatet av histologisk undersøkelse av eksplantert lever hos PSC-pasienter der funn av dysplasi ved børstecytologi av galleveier før transplantasjon var hovedindikasjon for transplantasjon, n=24.



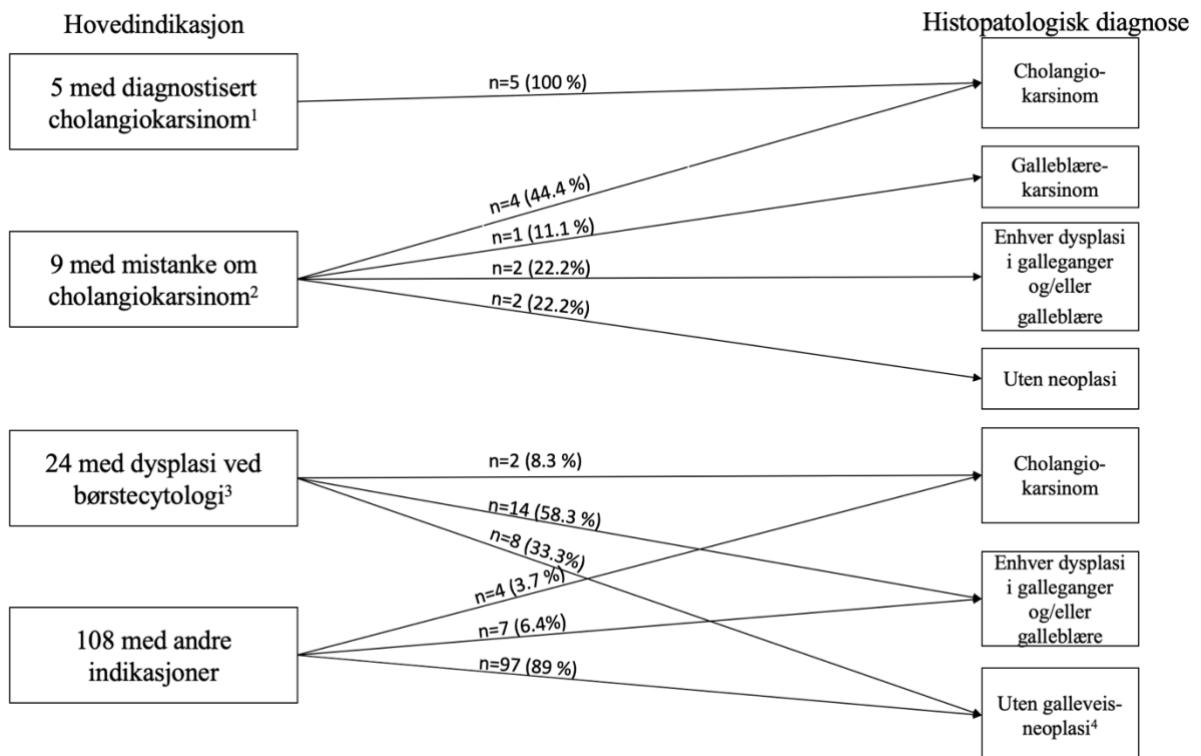
Figuren viser utfallet etter histopatologisk undersøkelse av eksplantert lever hos n=24 pasienter som ble transplantert på bakgrunn av dysplasi (for beskrivelse av indikasjonen refereres det til hovedteksten)

Figur 3c. Resultatet av histopatologisk undersøkelse hos PSC-pasienter der hovedindikasjon for levertransplantasjon enten var mistenkt cholangiokarsinom eller funn av dysplasi ved børstecytologi av galleveier før transplantasjon, n=33



Figur 3c viser en sammenslåing av resultatene fra figur 3a og figur 3b.

Figur 4. Sammenheng mellom indikasjoner for levertransplantasjon og funn i uttatt lever, n=146



Figur 4 viser resultatet av funn i uttatt lever basert på indikasjon for pasienter med tilgjengelig histologirapport (n=146). Tre pasienter hadde forandringer i eksplantert lever svarende til usikker for dysplasi, disse er klassifisert som uten neoplasi.

¹ Pasienter med diagnostisert cholangiokarsinom, ref.hovedteksten

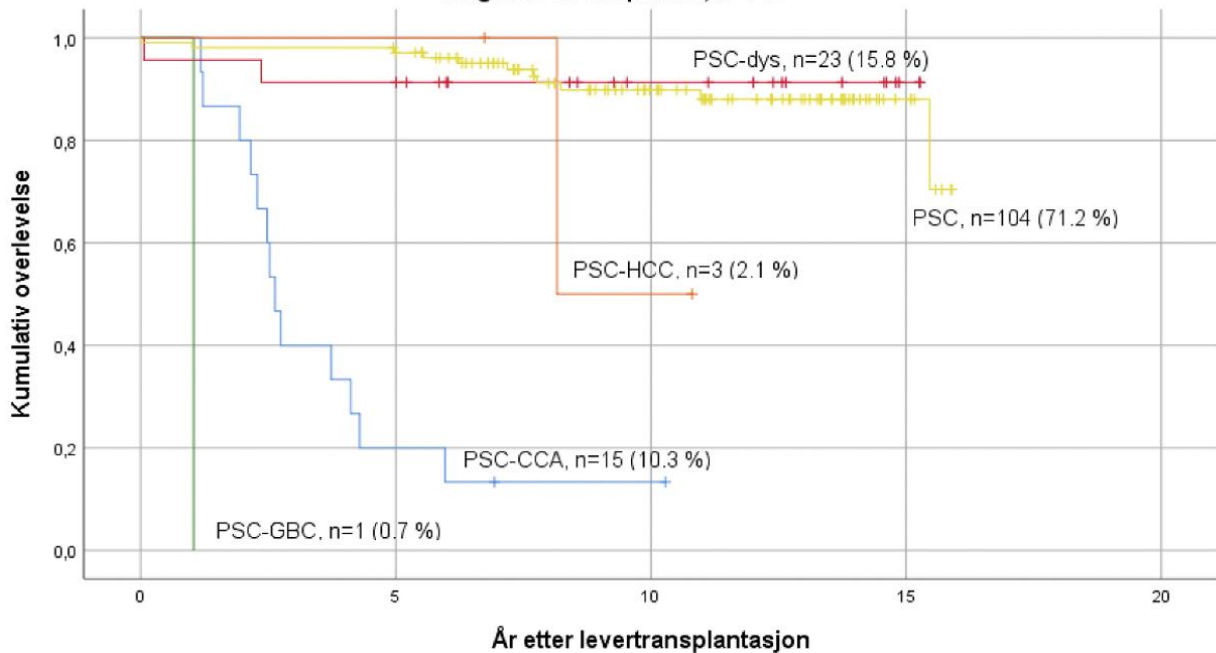
² Pasienter med sterk mistanke om cholangiokarsinom som hovedindikasjon, ref.hovedteksten

³ Pasienter med dysplasi som hovedindikasjon, ref.hovedteksten

⁴ Blant pasientene som ble transplantert etter andre indikasjoner hadde 3 pasienter hepatocellulært karsinom i uttatt lever.

Figur 5.

Overlevelse etter levertransplantasjon ved primær skleroserende kolangitt (PSC), gruppert etter histologisk diagnose av eksplantat, n=146



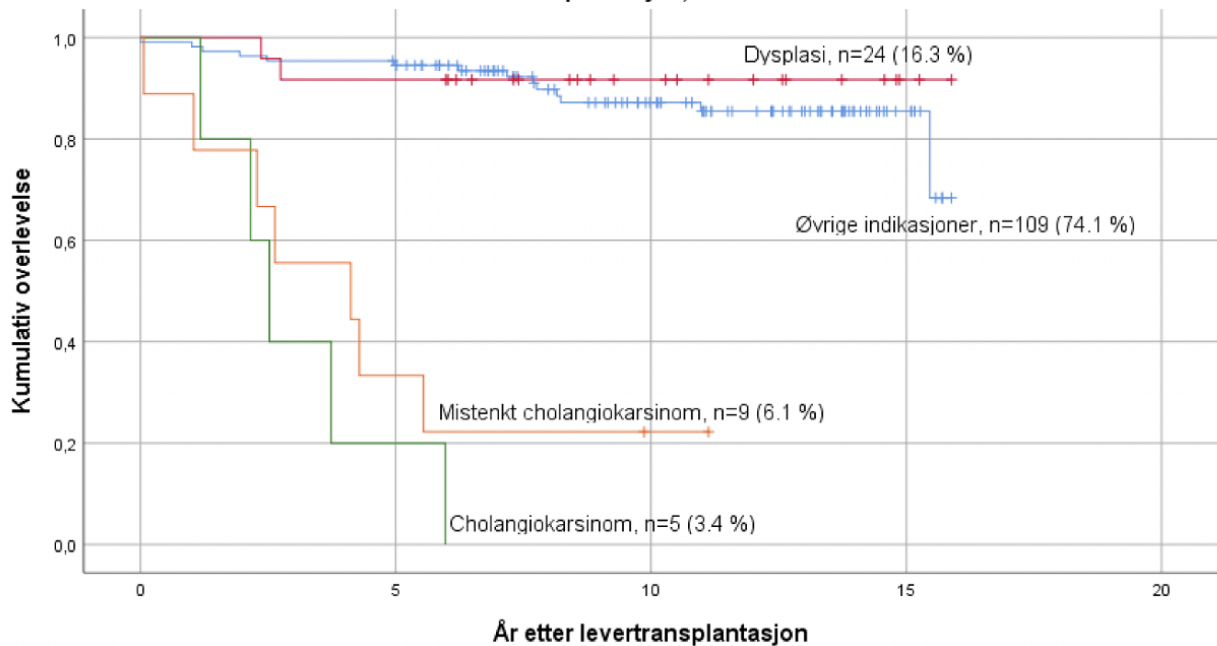
Figuren viser overlevelseskurver basert på histologisk diagnose av eksplantatet. En pasient manglet tilgjengelig histopatologisk beskrivelse av eksplantatet, overlevelsen er dermed beregnet for n=146 pasienter. PSC-GBC, galleblærekarsinom; PSC-CCA, cholangiokarsinom; PSC-HCC, hepatocellulært karsinom; PSC-dys, PSC med enhver grad av dysplasi i galleganger og/eller galleblære; PSC, benign PSC (denne gruppen inkluderer også 3 pasienter med funn svarende til usikker for dysplasi)

Pasientoverlevelse etter levertransplantasjon for PSC i perioden 2006-2016

Kaplan-Meier kurver for pasientoverlevelse gruppert etter histologisk diagnose av eksplantert lever er vist i figur 5. Fem-års overlevelsesrate var 20 %, 91.3 %, 97.1 % og 100 % for henholdsvis CCA, dysplasi i galleganger og/eller galleblære, benign PSC og HCC. Etter 10 år hadde pasientene med dysplasi den beste overlevelsen med 91.3 %. Figur 6 viser pasientoverlevelsen gruppert etter indikasjon for levertransplantasjon. Pasienter som var transplantert på bakgrunn av mistenkt eller diagnostisert CCA hadde en dårligere 5-års overlevelse enn pasientene transplantert på bakgrunn av dysplasi eller øvrige indikasjoner (inkludert intolerable komplikasjoner og ende-stadium leversykdom). Etter 10 år hadde pasienter transplantert på bakgrunn av dysplasi en overlevelse på 91.7 %, og utgjorde gruppen med den beste 10-årsoverlevelsen. Pasientene med mistenkt CCA (n=9) hadde en bedre 5-års overlevelse enn pasientene med diagnostisert CCA (n=5), henholdsvis 33.3 % og 20 %.

Figur 6.

Overlevelse etter levertransplantasjon ved primær skleroserende kolangitt (PSC), gruppert etter indikasjon for levertransplantasjon, n=147

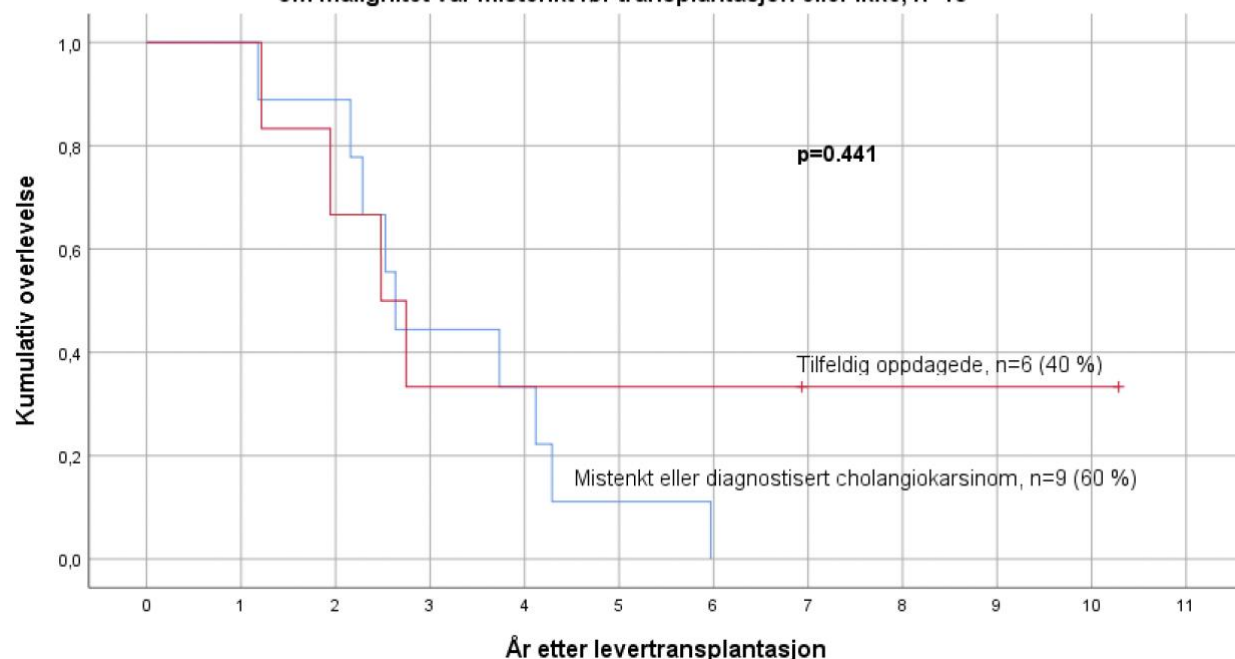


Figuren viser overlevelseskurver basert på hvilken indikasjon pasienten hadde for levertransplantasjon, beregnet for alle inkluderte pasienter i studien (n=147). For beskrivelse av de ulike indikasjonene henvises det til hovedteksten. Øvrige indikasjoner omfatter her ende-stadium leversykdom og intolerable komplikasjoner til PSC som beskrevet i hovedteksten.

Gruppen med CCA var todelt og inkluderte både mistenkte/diagnostiserte tilfeller og tilfeldig oppdagede, og figur 7 viser overlevelseskurvene for disse to gruppene. 5-års overlevelsesraten var bedre for de tilfeldig oppdagede tilfellene (33.3 %, n=6) enn for mistenkte eller diagnostiserte tilfeller av CCA (11.1 %, n=9). 5-års overlevelsesrate var 25 % for pasienter med tumorstadium I eller II, og 14.3 % for pasienter med tumorstadium III eller IV (figur 8). Ved sammenligning av nivåer av CA19-9 hos alle pasienter med funn av CCA i eksplantert lever (n=15) fant vi at CA19-9 over 200 ved tidspunkt for påmelding til transplantasjon ga en 5-årsoverlevelse på 25 % (n=8), mens for CA19-9 under 200 var tallet 14.3 % (n=7) (figur 9). Forskjellen var ikke statistisk signifikant. Pasienter med et intrahepatisk CCA viste tendens til bedre 5-årsoverlevelse enn pasientene med perihilært CCA, med 5-års overlevelsesrate på henholdsvis 33.3 % og 16.7 %, men forskjellen var ikke statistisk signifikant (figur 10).

Figur 7.

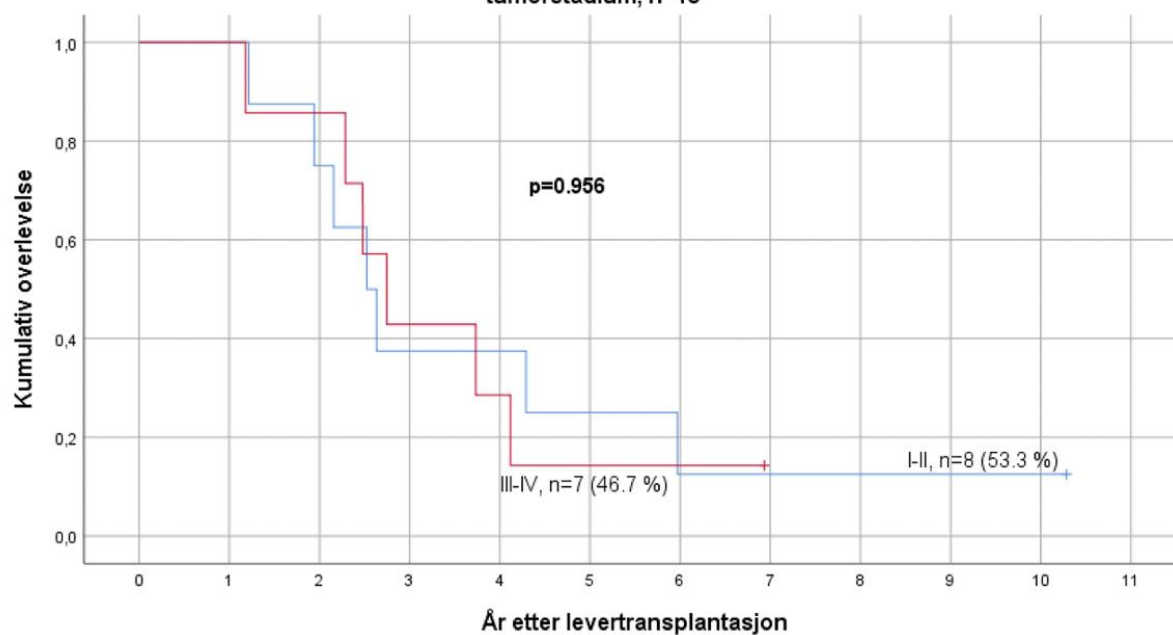
Overlevelse etter levertransplantasjon hos PSC-pasienter med cholangiokarsinom i uttatt lever, gruppert etter om malignitet var mistenkt før transplantasjon eller ikke, n=15



Figuren viser overlevelseskurver for cholangiokarsinom-pasienter, basert på om malignitet var mistenkt eller ikke. Mistenkt cholangiokarsinom inkluderer her både 5 pasienter med diagnostisert CCA før transplantasjon og 4 pasienter med sterk mistanke om CCA, som beskrevet i hovedteksten.

Figur 8.

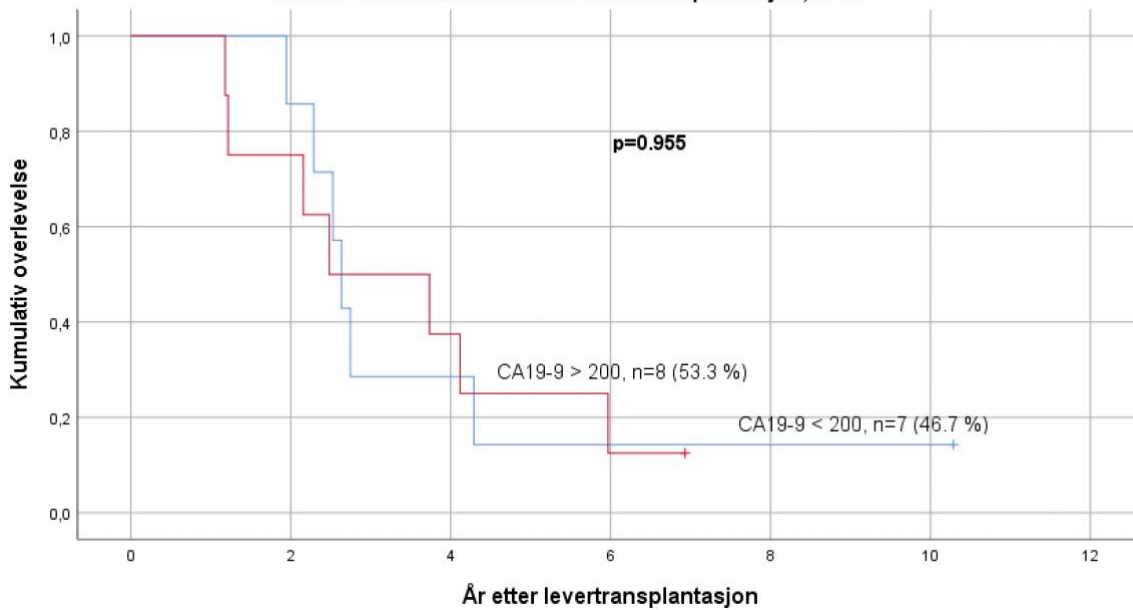
Overlevelse etter levertransplantasjon hos PSC-pasienter med cholangiokarsinom i uttatt lever, gruppert etter tumorstadium, n=15



Figuren viser overlevelseskurver for cholangiokarsinom-pasienter, basert på tumorstadium i henhold til American Joint Committee on Cancer (AJCC)-klassifisering av cholangiokarsinom, 8.versjon. Fordi kun 15 pasienter er med i oversikten er stadium I og II, og III og IV gruppert sammen.

Figur 9.

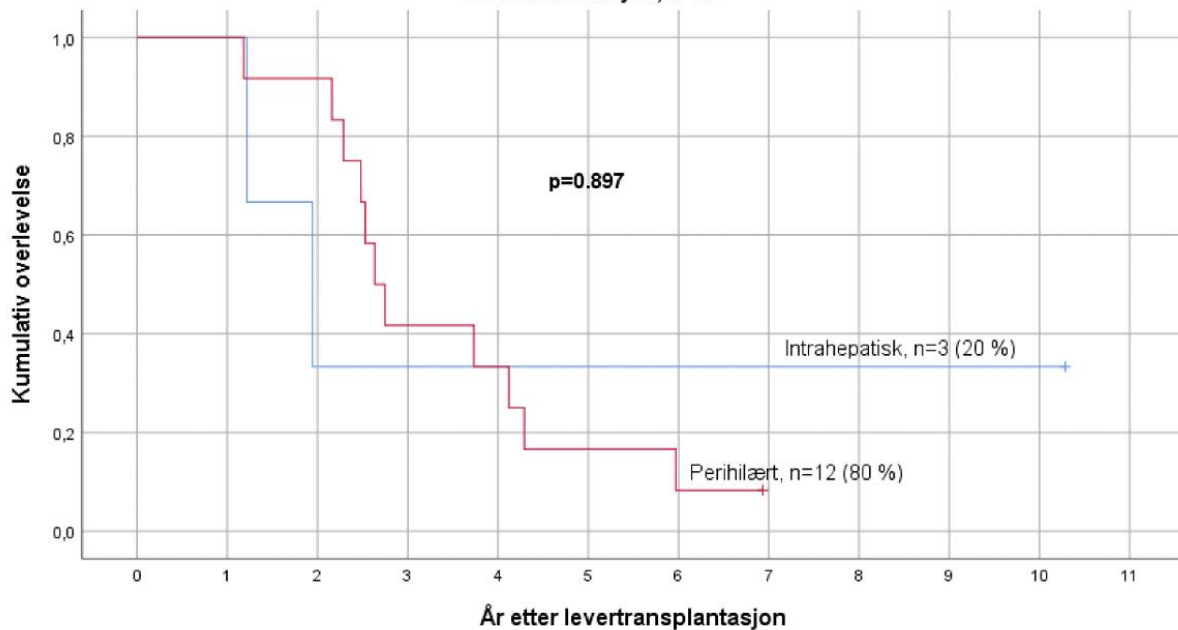
Overlevelse etter levertransplantasjon hos PSC-pasienter med cholangiokarsinom i uttatt lever, gruppert etter nivå av tumormarkøren CA19-9 før transplantasjon, n=15



Figuren viser overlevelseskurver for cholangiokarsinom-pasienter, basert på verdien av kreftmarkøren CA19-9 nærmest tidspunkt for påmelding til venteliste for levertransplantasjon.

Figur 10.

Overlevelse etter levertransplantasjon hos PSC-pasienter med cholangiokarsinom i uttatt lever, gruppert etter tumorlokalisasjon, n=15



Figuren viser overlevelseskurver for cholangiokarsinom-pasienter, basert på lokalisasjon av tumor.

Diskusjon

Formålet med denne oppgaven var å beskrive PSC-kohorten som ble levertransplantert mellom 2006 og 2016 ved OUS Rikshospitalet, med særlig fokus på dem som ble transplantert grunnet dysplasi i galleveier eller mistanke om CCA. Materialet omfattet alle PSC-pasienter som ble levertransplantert i denne tidsperioden, og pasientkarakteristika illustrerte en del typiske trekk hos PSC-pasienter generelt med ¾ mannlige pasienter, total IBD-forekomst på omkring 70 % og en forekomst av hepatobiliær malignitet på over 10 %. Vi mener at disse resultatene kan brukes som et utgangspunkt for å si noe om trendene innenfor levertransplantasjon av PSC-pasientene i Norge siden en innledet praksisen med transplantasjon ved gallegangneoplasi ved PSC i 2003.

Det har allerede vært rapportert en forskyvning i indikasjonene for transplantasjon ved PSC, og i en studie av levertransplanterte PSC pasienter fra 1984-2009 ble det rapportert en gradvis økning av pasienter som ble transplantert før de nådde endestadium leversykdom, hvor 18% ble transplantert på bakgrunn av neoplasi i denne tidsperioden (4). Våre resultater viser at dette er en trend som ser ut til å fortsette; pasienter som transplanteres på bakgrunn av endestadium leversykdom utgjorde omtrent 40 % av de transplanterte pasientene mellom 2006-2016, mens andelen som ble transplantert på bakgrunn av hepatobiliær neoplasi har økt til nesten 30 %, hvorpå transplantasjon på bakgrunn av gallegangsdysplasi og mistenkt eller diagnostisert CCA til sammen stod for omtrent 25 % av alle levertransplantasjonene for PSC i denne tidsperioden (2006-2016). Levertransplantasjon med indikasjon i form av funn av dysplasi i galleveier er en praksis særegen for de nordiske landene, og resultatene våre viste at disse pasientene hadde en bedre 10-års overlevelse enn pasienter transplantert på bakgrunn av endestadium leversykdom eller intolerable komplikasjoner til PSC. Dette var i utgangspunktet ikke overraskende ettersom disse pasientene oftest er transplantert på et ellers tidlig sykdomsstadium av PSC. Basert på histologisk vurdering av eksplantat var det generelt god overlevelse ved benign PSC med en 5-års overlevelse på 97.1 %, men overlevelsen ser ut til å falle etter hvert, slik at det etter 10 år var pasienter med funn av dysplasi som hadde best overlevelse. Årsakene til dette observerte fallet kan være flere, og er ikke noe vi har sett på spesifikt i denne studien, men våre resultater viser at pasientene med benign PSC oftere hadde cirrhose enn populasjonen med dysplasi (70 % mot 30 %), og oftere enn hos totalpopulasjonen av de som ble levertransplantert på grunn av PSC i denne perioden (rundt 60 %). Det er tidligere foreslått at avansert cirrhose er en uavhengig risikofaktor for post-LTX mortalitet, og i land der MELD-skåring (model for end-stage liver disease) brukes som

prioriteringsverktøy for levertransplantasjon, er en høy skår, som tegn på langtkommen leversykdom, assosiert med økt per- og postoperativ mortalitet (29). Dette kan tyde på at PSC-pasienter kan profitere på å transplanteres før de når ende-stadium leversykdom.

Ved histopatologisk undersøkelse av levereksplantatene var det funn av hepatobiliær malignitet hos nesten 13 % av de transplanterte pasientene, i form av CCA, HCC og et galleblærekarsinom. Dette gjenspeilet den kjente risikoøkningen PSC-pasienter har for disse kreftsykdommene. Pasientene med funn av CCA hadde sjeldent ende-stadium leversykdom på transplantasjonstidspunkt, cirrhose forelå hos kun 20 % av disse, noe som skiller seg fra den lille populasjonen med HCC der 100 % hadde etablert cirrhose. I denne studien var mediantid fra PSC-diagnose til CCA-diagnose kun 9 mnd, og noen pasienter fikk begge diagnoser stilt samtidig. Disse funnene samstemmer med tidligere litteratur på feltet, der CCA-utvikling ved PSC ikke synes å være sterkt assosiert med grad av leversykdom (2, 16). Pasientene var dermed relativt unge med en medianalder på 53 år ved CCA-diagnose, der yngste var 39 år; en lavere alder enn den man vanligvis ser ved sporadisk CCA der diagnosen ofte stilles i 70-årene (5). Som vist i andre studier er det ikke uvanlig å ha både CCA og områder med dysplasi i eksplantert lever, hos 46.7 % av CCA-pasientene i vårt materiale foreligger både områder med dysplasi og CCA i galleveiene, dette illustrerer den såkalte «onkogene felteffekten» - og er en av årsakene til at reseksjon ved PSC-CCA er mindre effektivt (17, 20).

Levertransplantasjon ved CCA er kontroversielt på grunn av det dårlige utfallet etter levertransplantasjon, og disse pasientene hadde også det dårligste utfallet etter levertransplantasjon i denne studien med en 5-årsoverlevelse på kun 20 %. Overlevelsen hos CCA-populasjonen avhengte av stadium av CCA, og om de var tilfeldig oppdaget eller ikke – dette til tross for at tumorstadium fordelte seg relativt likt mellom de to gruppene (stadium III-IV utgjorde 50 % og 44 % av CCA ved henholdsvis tilfeldig oppdaget og mistenkt CCA før transplantasjon). Det var en trend mot bedre overlevelse ved intrahepatisk enn ved perihilært CCA, dette har muligens å gjøre med at intrahepatiske CCA gjennomgår svært streng seleksjon fordi det i noen studier har vært assosiert med dårligere overlevelse, kombinert med utvidet seleksjon for de perihilære. Etter 5 år hadde hele 86.7 % av CCA-pasientene fått residiv med en mediantid fra transplantasjon til residiv på 21 måneder. Det var kun én pasient i live med residiv ved studiens slutt. Hos dem som var døde var mediantid fra residiv til dødsdato kun 6 måneder, noe som illustrerer den dårlige prognosen ved avansert

CCA. Utfallet etter levertransplantasjon der CCA avdekkes var dermed betydelig dårligere i denne studien enn det som tidligere er rapportert fra en studie vedrørende levertransplantasjon ved PSC i de nordiske landene, der pasienter med PSC-CCA hadde en 5-års overlevelse på 35 % (30).

Utfordringen med tidlig diagnostikk av dysplasi og CCA kommer til syne i resultatene våre ved en relativt stor diskrepans mellom diagnose før transplantasjon og funn ved histopatologisk undersøkelse. Blant pasientene med mistenkt CCA eller dysplasi som hovedindikasjon for transplantasjon hadde 30 % ingen funn av verken CCA eller dysplasi i eksplantatet, og representerer dermed en større feilmargin enn det man har vist i et tidligere materiale fra perioden 1984-2009, der denne andelen utgjorde 20 % (4). På den andre siden utgjorde antall tilfeldig oppdagede tilfeller hele 40 % av CCA-pasientene, dette til tross for at resultat av børstecytologi forelå hos majoriteten av disse pasientene før transplantasjon. Børstecytologi er den vanligste metoden for å avdekke tidlig-stadium CCA, med en høy spesifisitet rapportert på 97 % fra en meta-analyse (31). Undersøkelsen begrenses dog av den variable og lave sensitiviteten (43 % i samme studie) (31). I våre resultater fant vi en sensitivitet og spesifisitet på henholdsvis 67.7 % og 91.4 % når vi korrelerte alle grader av dysplasi samlet som ett mot funn av neoplasi i eksplantert lever, inkludert CCA. Børsteprøven kan være tatt fra et annet område i galleveiene enn lokalisasjonen for CCA i eksplantert lever, som dermed kan bidra til å forklare at vi observerte en lavere spesifisitet enn det som tidligere er rapportert fra en tilsvarende analyse ved Oslo Universitetssykehus (32). Det skal også nevnes at man ofte sammenligner ulike endepunkter i ulike publikasjoner ved disse analysene, for eksempel kun moderat- og høygradig dysplasi som indikator på neoplasi i lever, slik at en direkte sammenligning mellom studier ikke alltid lar seg gjøre.

CA19-9 som tumormarkør er kun nyttig i kombinasjon med andre diagnostiske verktøy grunnet mangel av både sensitivitet og spesifisitet (33), og at genetiske varianter av fucosyltransferase 2 og 3 (*FUT2/FUT3*) kan påvirke nivåer av CA19-9 (34). Vi observerte i vårt materiale en høyere medianverdi av CA19-9 hos pasienter med CCA enn hos pasienter med kun dysplasi, samt en større andel pasienter med CA19-9 over øvre referanseverdi ved CCA. Høye verdier av CA19-9 er assosiert med dårligere prognose, og det var derfor noe overraskende at våre CCA-pasienter viste en bedre 5-års overlevelse ved verdier over 200 enn ved verdier under 200 på tidspunktet for påmelding til levertransplantasjon, til tross for at

tumorstadium fordelte seg likt i disse to gruppene. Forskjellen var dog ikke statistisk signifikant med en p-verdi på 0.955, og forskjellene så ut til å jevne seg ut etter 5 år.

Den vanligste årsaken til at PSC-pasientene ble avmeldt venteliste for levertransplantasjon i denne studien var funn av metastatisk ekstrahepatisk CCA på transplantasjonstidspunktet, hvor 88 % av disse ble diagnostisert først på operasjonsbordet, noe som førte til at transplantasjon måtte avbrytes. Som oftest kalles det inn en ekstra organmottaker der det er mistenkt CCA, slik at man sikrer bruk av organet, og pasienten er oftest godt informert på forhånd om muligheten for å måtte avbryte transplantasjonen, men dette er likevel uten tvil en stor påkjenning for den enkelte pasienten, slik at diagnostikken gjerne skulle vært konklusiv før dette tidspunktet. I fravær av gode markører for tidlig stadium CCA kan praksisen med å transplantere ved dysplasi ved god donor/organtilgang sies å være effektiv for å hindre høy dødelighet av CCA ved PSC, men diagnostikken ved dysplasi skulle likevel gjerne vært mer presis. En feilmargin på 30 % er ikke optimalt, og det kan, fra et etisk ståsted, stilles spørsmål ved om det er akseptabelt at en såpass stor andel transplanteres prematurt i det de sjeldent har ende-stadium leversykdom. Dette er noe som diskuteres med pasientene på individnivå når en vurderer transplantasjon ved dysplasi som hovedindikasjon.

En svakhet ved denne studien er det relativt lave antall pasienter med totalt 147 PSC-pasienter, hvorav pasienter med henholdsvis CCA og dysplasi utgjorde 10.2 % (n=15) og 15.6% (n=23) pasienter. Dette gjør det vanskelig å lete etter faktorer før transplantasjon som bedre kan predikere funn i eksplantert lever, og vanskeliggjør identifisering av konfundere og kovariater. Indikasjonene ble samlet inn ved retrospektiv journalgjennomgang, og kan derfor være utsatt for noen grad av subjektiv vurdering. Studien gir heller ingen informasjon om det naturlige forløpet ved dysplasi, det vil si hvor mange av pasientene med dysplasi som egentlig ville utviklet CCA, og innenfor hvilket tidsrom. I denne studien hadde tre av pasientene med dysplasi ufrie reseksjonsrender med hensyn på dysplasi, en av disse fikk progresjon til inoperabelt CCA i løpet av 5 år. Det naturlige forløpet ved dysplasi er heller ikke veletablert i litteraturen (17), og bedre kjennskap til dette vil kunne bidra til å velge riktig tidspunkt for levertransplantasjon ved dysplasi ved PSC. Til tross for svakhetene tror vi at denne studien synliggjør behovet for flere detaljerte studier på området, slik at man kan optimalisere pasientseleksjonen inn mot transplantasjon ved PSC for dysplasi og/eller mistanke om malignitet.

Konklusjon

I sum, ved å se nærmere på karakteristika i populasjonen på n=147 pasienter med PSC som ble transplantert i tidsperioden 2006-2016 observerer vi forskyvning av indikasjonene for transplantasjon ved PSC med et stadig økende antall som transplanteres grunnet mistenkt dysplasi eller CCA i galleveier. Samtidig ses en større diskrepans i diagnostikken før transplantasjon og endelig funn i eksplantert lever ved mistenkt dysplasi og CCA enn det vi tidligere har observert. Seleksjonen er dermed mindre presis enn antatt. Som konsekvens av dette transplanteres 30 % av PSC-pasientene med hovedindikasjon i form av dysplasi eller mistenkt CCA på et generelt tidlig sykdomsstadium uten at dysplasi eller CCA gjenfinnes i eksplantert lever, noe som utgjør omkring 7 % av alle levertransplantasjonene for PSC i perioden 2006-2016. Dels som konsekvens av upresis diagnostikk, og dels utvidet seleksjon, sees en høyere residivrate og redusert overlevelse utover den tidligere observerte ved CCA, som bør tas konsekvens av i form av ytterligere studier som kan hjelpe med å optimalisere prognostiske faktorer, seleksjonskriterier og tidspunkt for levertransplantasjon hos PSC-pasienter med mistenkt dysplasi eller malignitet i galleveier.

En stor takk rettes til Trine Folseraas, MD PhD, for enestående og oppmuntrende veiledning, og også til Espen Melum, MD PhD, for gode innspill og hjelp med data fra Nordisk levertransplantasjonsregister (NLTR). En takk skal også rettes til Marit Mæhle Grimsrud, MD PhD-stipendiat, for god innføring i SPSS, til Lise Katrine Engesæter, MD PhD-stipendiat, for supplerende datamateriale, og til overlege ved Avdeling for patologi Krzysztof Grzyb for hjelp til å finne gamle patologirapporter.

Referanser

1. Thorpe ME, Scheuer PJ, Sherlock S. Primary sclerosing cholangitis, the biliary tree, and ulcerative colitis. *Gut*. 1967;8(5):435-48.
2. Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis - a comprehensive review. *J Hepatol*. 2017;67(6):1298-323.
3. Aadland E, Schrumpf E, Fausa O, Elgjo K, Heilo A, Aakhus T, et al. Primary sclerosing cholangitis: a long-term follow-up study. *Scand J Gastroenterol*. 1987;22(6):655-64.
4. Andersen IM, Fosby B, Boberg KM, Clausen OP, Jebsen P, Melum E, et al. Indications and Outcomes in Liver Transplantation in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis in Norway. *Transplant Direct*. 2015;1(9):e39.
5. Boonstra K, Weersma RK, van Erpecum KJ, Rauws EA, Spanier BW, Poen AC, et al. Population-based epidemiology, malignancy risk, and outcome of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2013;58(6):2045-55.
6. Bjoro K, Brandsaeter B, Foss A, Schrumpf E. Liver transplantation in primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis*. 2006;26(1):69-79.
7. Karlsen TH, Schrumpf E, Boberg KM. Update on primary sclerosing cholangitis. *Dig Liver Dis*. 2010;42(6):390-400.
8. Fausa O, Schrumpf E, Elgjo K. Relationship of inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis*. 1991;11(1):31-9.
9. Saarinen S, Olerup O, Broome U. Increased frequency of autoimmune diseases in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(11):3195-9.
10. Molodecky NA, Kareemi H, Parab R, Barkema HW, Quan H, Myers RP, et al. Incidence of primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2011;53(5):1590-9.
11. Bergquist A, Lindberg G, Saarinen S, Broome U. Increased prevalence of primary sclerosing cholangitis among first-degree relatives. *J Hepatol*. 2005;42(2):252-6.
12. Folseraas T, Liaskou E, Anderson CA, Karlsen TH. Genetics in PSC: what do the "risk genes" teach us? *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015;48(2-3):154-64.
13. Claessen MM, Vleggaar FP, Tytgat KM, Siersema PD, van Buuren HR. High lifetime risk of cancer in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2009;50(1):158-64.
14. de Valle MB, Bjornsson E, Lindkvist B. Mortality and cancer risk related to primary sclerosing cholangitis in a Swedish population-based cohort. *Liver Int*. 2012;32(3):441-8.
15. Weismuller TJ, Trivedi PJ, Bergquist A, Imam M, Lenzen H, Ponsioen CY, et al. Patient Age, Sex, and Inflammatory Bowel Disease Phenotype Associate With Course of Primary Sclerosing Cholangitis. *Gastroenterology*. 2017;152(8):1975-84 e8.
16. Bergquist A, Ekbom A, Olsson R, Kornfeldt D, Loof L, Danielsson A, et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2002;36(3):321-7.
17. Lewis JT, Talwalkar JA, Rosen CB, Smyrk TC, Abraham SC. Precancerous bile duct pathology in end-stage primary sclerosing cholangitis, with and without cholangiocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(1):27-34.
18. Grimsrud MM, Folseraas T. Pathogenesis, diagnosis and treatment of premalignant and malignant stages of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Liver Int*. 2019;39(12):2230-7.
19. Yadlapati S, Judge TA. Risk of Hepatobiliary-Gastrointestinal Malignancies and Appropriate Cancer Surveillance in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis. *Cureus*. 2021;13(11):e19922.

20. Razumilava N, Gores GJ, Lindor KD. Cancer surveillance in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2011;54(5):1842-52.
21. Role of endoscopy in primary sclerosing cholangitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Guideline. *J Hepatol*. 2017;66(6):1265-81.
22. Valle JW, Furuse J, Jitlal M, Beare S, Mizuno N, Wasan H, et al. Cisplatin and gemcitabine for advanced biliary tract cancer: a meta-analysis of two randomised trials. *Ann Oncol*. 2014;25(2):391-8.
23. Hildebrand T, Pannicke N, Dechene A, Gotthardt DN, Kirchner G, Reiter FP, et al. Biliary strictures and recurrence after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: A retrospective multicenter analysis. *Liver Transpl*. 2016;22(1):42-52.
24. Boberg KM, Jebsen P, Clausen OP, Aabakken L, Brekke I, Schrupf E. Cholangiocarcinoma in situ in primary sclerosing cholangitis: diagnosis by brush cytology and treatment by liver transplantation. *J Hepatol*. 2003;39(3):453.
25. Friman S, Foss A, Isoniemi H, Olausson M, Hockerstedt K, Yamamoto S, et al. Liver transplantation for cholangiocarcinoma: selection is essential for acceptable results. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46(3):370-5.
26. Darwish Murad S, Kim WR, Harnois DM, Douglas DD, Burton J, Kulik LM, et al. Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by liver transplantation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers. *Gastroenterology*. 2012;143(1):88-98.
27. Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1989;170:2-6; discussion 16-9.
28. Rea DJ, Heimbach JK, Rosen CB, Haddock MG, Alberts SR, Kremers WK, et al. Liver transplantation with neoadjuvant chemoradiation is more effective than resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg*. 2005;242(3):451-8; discussion 8-61.
29. Weismuller TJ, Fikatas P, Schmidt J, Barreiros AP, Otto G, Beckebaum S, et al. Multicentric evaluation of model for end-stage liver disease-based allocation and survival after liver transplantation in Germany--limitations of the 'sickest first'-concept. *Transpl Int*. 2011;24(1):91-9.
30. Brandsaeter B, Isoniemi H, Broome U, Olausson M, Backman L, Hansen B, et al. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis; predictors and consequences of hepatobiliary malignancy. *J Hepatol*. 2004;40(5):815-22.
31. Trikudanathan G, Navaneethan U, Njei B, Vargo JJ, Parsi MA. Diagnostic yield of bile duct brushings for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2014;79(5):783-9.
32. Boberg KM, Jebsen P, Clausen OP, Foss A, Aabakken L, Schrupf E. Diagnostic benefit of biliary brush cytology in cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2006;45(4):568-74.
33. Levy C, Lymp J, Angulo P, Gores GJ, Larusso N, Lindor KD. The value of serum CA 19-9 in predicting cholangiocarcinomas in patients with primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis Sci*. 2005;50(9):1734-40.
34. Wannhoff A, Hov JR, Folseraas T, Rupp C, Friedrich K, Anmarkrud JA, et al. FUT2 and FUT3 genotype determines CA19-9 cut-off values for detection of cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2013;59(6):1278-84.