

Akut intermittent porfyri ökar risken för levercancer

Tidig cancerdiagnos och varierad kirurgi kan förbättra prognosen

En populationsbaserad mortalitetsstudie i Arjeplog och Arvidsjaur visade att var fjärde patient med manifesterad akut intermittent porfyri avled i primär levercancer, fler kvinnor än män. Cancerutvecklingen kan förklaras av störningar i porfyriinomsättningen. Tidig cancerdiagnos genom ultraljudsscreening i kombination med användning av olika kirurgiska metoder kan förbättra prognosen.

Ett samband mellan akut intermittent porfyri (AIP) och primär levercancer (hepatocellulär cancer, HCC) beskrevs för första gången 1984 av Lithner och Wetterberg [1] och har bekräftats av andra [2, 3], men orsaken är okänd.

Primär levercancer är en av de vanligaste maligna tumörerna i delar av Asien och Afrika med en årlig incidens av 100–500/100 000 i vissa områden och är särskilt vanlig hos män. Kronisk hepatit B och C, levercirros samt aflatoxin-exponering kan vara utlösande faktorer.

I västerlandet är primär levercancer en relativt ovanlig sjukdom, och alkoholinducerad levercirros är en viktig riskfaktor. Den årliga incidensen av primär levercancer i Sverige är cirka 4–5/100 000, dubbelt så många män som kvinnor [4].

Två egna undersökningar

I syfte att bedöma prevalensen av primär levercancer vid akut intermittent

porfyri har vi genomfört en retrospektiv populationsbaserad mortalitetsstudie i Arjeplog och Arvidsjaur [5]. Den presenteras här i ett förkortat skick med tillstånd hämtat från *Journal of Internal Medicine*.

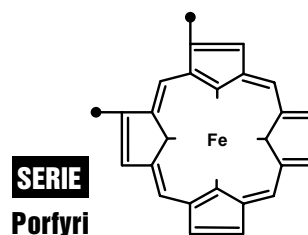
I en annan undersökning, etiologistudien, har vi försökt besvara frågan varför AIP-patienterna har ökad risk för primär levercancer [6].

Mortalitetsstudien

Mortalitetsstudien omfattade alla personer som bodde i kommunerna Arjeplog och Arvidsjaur och som avled under perioden 1978–1990.

Som framgår av Tabell I påvisades primär levercancer hos 9 av de 33 med akut intermittent porfyri men endast hos 5 av de övriga 2 089. Det var äldre AIP-patienter som drabbades, och porfyridiagnosen var ställd många år tidigare. Vi fann ingen annan möjlig orsak till den ökade risken än störningar i porfyriinomsättningen [6]. I kontrollgruppen kunde tre av de fem fallen av primär levercancer förklaras av levercirros till följd av hepatit B, hemokromatos respektive alkoholism. En hade levercirros av okänd orsak. Den årliga incidensen av primär levercancer i kontrollgruppen beräknades till 3,3/100 000, vilket är nära riksgenomsnittet [4]. Hepatit B-virus kunde inte påvisas hos någon av AIP-patienterna med primär levercancer under deras livstid. Kronisk hepatit C är en viktig riskfaktor för utveckling av primär levercancer, men prevalensen är låg i Sverige [7]. Denna infektion är huvudsakligen ett storstadsproblem, framför allt vid intravenöst narkotikamissbruk och i åldrar under 60 år. Om dessa epidemiologiska data applicerades på vår studiepopulation av äldre personer i glesbygd, skulle inget av dödsfallen bero på hepatit C.

Förekomsten av andra maligna tumörer än primär levercancer var 29 procent i AIP-gruppen och 21 procent i kontrollgruppen, men skillnaden var inte signifikant. Prostatacancer sågs i 23 procent av fallen hos AIP-patienterna och i 6 procent hos kontrollerna ($P < 0,05$). Antalet patienter med övriga former av maligna sjukdomar var för



Serien inleddes i *Läkartidningen* 25/98 och fortsätter med tre artiklar i detta nummer.

litet för statistisk beräkning. Lindrig levercirros noterades hos 4 patienter med akut intermittent porfyri och hos 11 kontrollpersoner (12 procent mot 0,5 procent, $P < 0,0001$).

Etiologistudien

Etiologistudien omfattade 17 fall av akut intermittent porfyri från Umeå sjukvårdsregion med diagnostiserad primär levercancer. Paraffininbäddade biopsier eller obduktionspreparat från patienterna eftergranskades i ljusmikroskop. Därefter användes materialet för DNA-amplifiering och mutationsanalys inom ett flertal avsnitt med hjälp av PCR (polymerase chain reaction) [6, 8].

Specifika mutationer i tumörer är ovanliga, men nyligen har sådana rapporterats i kodonerna 166 och 249 i tumörsuppressorgen p53 vid primär levercancer hos patienter i områden med hög exponering för aflatoxin och hepatit B-virus [9, 10].

I de molekylärbiologiska studierna fann vi inga indikationer på specifika mutationer vare sig i relevanta regioner i p53 eller i mutationsfrekventa avsnitt av onkgenen H-ras.

Vid den histologiska undersökningen påvisades, utöver primär levercancer i de 17 fallen, levercirros eller precirros i 8 av de 11 fall som innehöll tumörfri levervävnad i tillräcklig mängd.

Dessa patienter hade avlidit innan DNA-diagnos för akut intermittent porfyri fanns tillgänglig, men den kliniska diagnosen kunde nu verifieras på gennivå genom fynd av den specifika Arjeplogsmutationen. Vi fann

Författare

CHRISTER ANDERSSON

med dr, distriktsläkare, Vårdcentralen, Arjeplog

LARS BJERSING

professor, patologiska institutionen

FOLKE LITHNER

docent, överläkare, medicinska kliniken; båda vid Norrlands Universitetssjukhus, Umeå.

Tabell I. Förekomst av hepatocellulär cancer (HCC) hos avlidna personer med respektive utan akut intermittert porfyri (AIP) i Arjeplog och Arvidsjaur under perioden 1978–1990. Procentuell andel anges inom parentes. Manifest/latent AIP = 6/3. Cirros påvisades i gruppen med AIP och HCC i två fall och precirros i tre fall av de sex där material för histologisk bedömning fanns. I kontrollgruppen med HCC påvisades cirros i samtliga fyra fall tillgängliga för histologisk bedömning.

	AIP	Kontroller	P-värde	Relativ risk
Antal	33	2 089		
Män	16 (48)	1 254 (60)		
HCC	9 (27)	5 (0,2)	<0,0001	114
Män	3	3	=0,0004	78
Kvinnor	6	2	<0,0001	147
HCC och cirros	2	4		
Alkoholism	1	1		
Genomsnittlig dödsålder, år	69 (59–80)	71 (54–87)		

inga tecken på hepatit B-DNA i tumörvävnad.

Ökad mutagenpåverkan ökar cancerrisken

Del Batlle har ingående diskuterat den fria hempoolen, δ -aminolevulinsyra (ALA) och andra porfyriprekursorer i relation till karcinogenes [11]. En förklaring till sambandet mellan akut intermittert porfyri och primär levercancer är den störda hemsyntesen, vilken ger möjlighet till ackumulering av porfyriprekursorer. Detta kan i sin tur orsaka endogen produktion av mutagena substanser via autooxidation av ALA. En annan följd är reducerad hempool, vilket medför lägre nivåer av cytochrom P450 och andra hemozymer, såsom viktiga antioxidativa enzymer. Det oxidativa försvaret komprometteras, och ökad mutationsfrekvens kan ses.

Leverbiopsi på patienter med manifest akut intermittert porfyri visade markanta ultrastrukturella förändringar i hepatocyterna [12], och i vår studie kunde lindrig levercirros påvisas hos flera patienter med akut intermittert porfyri och primär levercancer.

Rekommendationer

Genom screening med ultraljudsundersökning av levern i högriskgrupper kan primär levercancer diagnostiseras tidigt. Detta i kombination med användning av olika kirurgiska metoder [13] kan förbättra prognosen vid primär levercancer, vilket visats i rapporter från östra Asien [14, 15].

Den förebyggande vården bör omfatta olika sätt att hålla porfyriinvärderna nere, bland annat genom att förhindra porfyriattacker. Behandlingen bör vara konsekvent eftersom patienter med höga porfyriinvärderna har högre risk för primär levercancer än de med låga värden. Av betydelse är att levercancer kan finnas även hos patienter med latent akut intermittert porfyri, dvs hos såda-

na som aldrig haft besvär av sin sjukdom.

Senaste året har screening inletts för AIP-patienter över 55 år i Umeå sjukvårdsregion med planerad årlig ultraljudsundersökning av levern.

Hittills har 50 patienter undersökts, varav sex hade primär levercancer. Fem var utan symtom och en hade symtom från sin cancer. Två hade stora, centralt belägna tumörer. En patient bedömdes inte vara möjlig att operera och en ville inte, de övriga fyra opererades med gott resultat. Vi kommer sannolikt att ändra åldersgränsen och individualisera tidsintervallen för screeningen.

Referenser

- Lithner F, Wetterberg L. Hepatocellular carcinoma in patients with acute intermittent porphyria. *Acta Med Scand* 1984; 215: 271-4.
- Hardell L, Bengtsson NO, Jonsson U, Eriksson S, Larsson LG. Aetiological aspects of primary liver cancer with special regard to alcohol, organic solvents and acute intermittent porphyria – an epidemiological investigation. *Br J Cancer* 1984; 50: 389-97.
- Kauppinen R, Mustajoki P. Acute intermittent porphyria and hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 1988; 57: 117-20.
- Socialstyrelsen. Cancerincidens i Sverige 1989. Stockholm: Cancerregistret, 1992.
- Andersson C, Bjersing L, Lithner F. The epidemiology of hepatocellular carcinoma in patients with acute intermittent porphyria. *J Intern Med* 1996; 240: 195-201.
- Bjersing L, Andersson C, Lithner F. Hepatocellular carcinoma in patients from northern Sweden with acute intermittent porphyria. Morphology and mutations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5: 393-7.
- Giesecke J, Janzon R. Hepatit C i Sverige. *Smittskydd* 1995; 1: 8-10.
- Bjersing L, Andersson C, Lithner F. Easy detection of mutations in acute intermittent porphyria and hepatocellular carcinoma on paraffin embedded tissue. *J Intern Med* 1993; 234: 339-40.
- Hsu IC, Metcalf RA, Sun Welsh JA, Wang NJ, Harris CC. Mutational hotspot in the p53 gene in human hepatocellular carcinomas. *Nature* 1991; 350: 427-8.
- Bressac B, Kew M, Wands J, Ozxturk M. Selective G to T mutations of p53 gene in

hepatocellular carcinoma from southern Africa. *Nature* 1991; 350: 429-31.

- Batlle AM. Porphyrins, porphyria, cancer and photodynamic therapy – a model for carcinogenesis. *J Photochem Photobiol B* 1993; 20: 5-20.
- Ostrowski J, Kostrzevska E, Michalak T, Zawirska B, Medrzejewski W, Gregor A. Abnormalities in liver function and impaired aminopyrine metabolism in hereditary hepatic porphyrias. *Gastroenterology* 1983; 85: 1131-7.
- McMaster P, Mirza D, Harrison JD. Surgical options for primary hepatocellular carcinoma [editorial]. *Br J Surg* 1993; 80: 1365-7.
- Liver Cancer Study Group of Japan. Primary liver cancer in Japan. Clinicopathologic features and results of surgical treatment. *Ann Surg* 1990; 211: 277-87.
- Farmer DG, Rosove MH, Shaked A, Busuttil RW. Current treatment modalities for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1994; 219: 236-47.