

Effects of Primary Sclerosing Cholangitis on Risks of Cancer and Death in People With Inflammatory Bowel Disease, Based on Sex, Race, and Age

Palak J Trivedi, Hannah Crothers, Jemma Mytton, Sofie Bosch, Tariq Iqbal, James Ferguson, Gideon M Hirschfield

Περίληψη άρθρου

Εισαγωγή και σκοπός

Σε επίπεδο πληθυσμού δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την επίπτωση της πρωτοπαθούς σκληρυντικής χολαγγειίτιδας (PSC) σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (IBD).

Μέθοδοι

Εντοπίσαμε περιπτώσεις ασθενών με IBD, με PSC (PSC-IBD) και χωρίς, από τον Απρίλιο του 2006 έως τον Απρίλιο του 2016 και συλλέξαμε δεδομένα για την έκβαση έως τον Απρίλιο του 2019. Συνδέσαμε δεδομένα από εθνικά μητρώα καταγραφής ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης που διατηρούνται για όλους τους ενήλικες στην Αγγλία όσον αφορά σε επισκέψεις σε νοσοκομείο, απεικονίσεις και ενδοσκοπικές εκτιμήσεις, χειρουργικές επεμβάσεις, κακοήθεια και θανάτους. Ο κύριος στόχος ήταν να ποσοτικοποιήσουμε την επίπτωση της ανάπτυξης PSC σε ασθενείς με όλους τους υπότυπους IBD και να αξιολογήσουμε την επίπτωσή της στην ηπατοπαγκρεατοχολική νόσο, την έκβαση που σχετίζεται με την IBD και τη συνολική θνητότητα, ανάλογα με το φύλο, τη φυλή και την ηλικία.

Αποτελέσματα

Σε χρονικό διάστημα 10 ετών, αναγνωρίσαμε 284.560 περιπτώσεις ασθενών με IBD σε εθνικό επίπεδο. Εξ αυτών, 2588 ασθενείς

ανέπτυξαν PSC. Συνολικά, καταγράψαμε 31.587 κολεκτομές, 5608 καρκίνους παχέος εντέρου (CRCs), 173 μεταμοσχεύσεις ήπατος (πρώτα μοσχεύματα), 6608 χολοκυστεκτομές και 41.055 θανάτους ασθενών. Η ανάπτυξη της PSC συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο θανάτου και καρκίνου του παχέος εντέρου ([HR], 3,20 και 2,43, αντίστοιχα, $P < 0,001$) και χαμηλότερη διάμεση ηλικία κατά τη διάγνωση καρκίνου του παχέος εντέρου (59 έτη έναντι 69 έτη χωρίς PSC, $P < .001$). Σε σύγκριση με τους ασθενείς που είχαν μόνο IBD, οι ασθενείς με PSC-IBD είχαν 4 φορές υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου εάν είχαν διαγνωσθεί με IBD σε ηλικία μικρότερη των 40 ετών. Δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των ομάδων για ασθενείς που διαγνώστηκαν με IBD σε ηλικία μεγαλύτερη των 60 ετών. Η ανάπτυξη PSC αύξησε επίσης τον κίνδυνο για χολαγγειοκαρκίνωμα (HR, 28,46), ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (HR, 21,00), καρκίνο του παγκρέατος (HR, 5,26) και καρκίνο της χοληδόχου κύστεως (HR, 9,19) ($P < 0,001$ για όλους). Ο κίνδυνος θανάτου που σχετίζεται με ηπατοπαγκρεατοχολικό καρκίνο ήταν χαμηλότερος μεταξύ των ασθενών με PSC-IBD που αξιολογούνταν ετησίως με απεικόνιση προ της διάγνωσης του καρκίνου, σε σύγκριση με εκείνους που δεν υποβάλλονταν σε απεικόνιση (HR, 0,43, $P = 0,037$). Η μεγαλύτερη διαφορά στη θνητότητα μεταξύ της ομάδας PSC-IBD έναντι της ομάδας που είχε μόνο IBD αφορούσε στους ασθενείς με ηλικία μικρότερη των 40 ετών (συχνότητα εκδήλωσης >7), σε αντίθεση με εκείνους που διαγιγνώσκονταν με IBD σε ηλικία μεγαλύτερη των 60 ετών (συχνότητα εκδήλωσης $<1,5$). Μεταξύ των ασθενών με PSC-IBD, η μεταμόσχευση ήπατος και τα σχετιζόμενα συμβάματα με PSC αντιπροσώπευαν περίπου το 75% των κλινικών συμβαμάτων όταν οι ασθενείς διαγιγνώσκονταν με PSC σε ηλικία μικρότερη των 40 ετών έναντι 31% των ασθενών που διαγιγνώσκονταν σε ηλικία μεγαλύτερη των 60 ετών ($P < .001$). Η καταγωγή από Αφρική-Καραϊβική συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο μεταμόσχευσης ήπατος ή PSC-σχετιζόμενο θάνατο σε σύγκριση με τη Καυκάσια φυλή (HR, 2,05, $P < .001$), ενώ το γυναικείο φύλο συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο (HR, 0,74, $P = 0,025$).

Συμπέρασμα

Σε μια 10ετή, εθνική μελέτη στην Αγγλία, επιβεβαιώσαμε ότι οι ασθενείς με PSC-IBD έχουν αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου, ηπατοπαγκρεατοχολικών καρκίνων και θανάτου σε σύγκριση με ασθενείς που έχουν μόνο IBD. Στην ομάδα PSC-IBD, η διάγνωση της IBD σε ηλικία μικρότερη των 40 ετών συσχετίστηκε με μεγαλύτερο κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου και συνολική θνητότητα σε σύγκριση με τη διάγνωση της IBD σε μεγαλύτερη ηλικία. Οι ασθενείς που διαγιγνώσκονται με PSC σε ηλικία μικρότερη των 40 ετών, οι άνδρες και οι ασθενείς με καταγωγή από Αφρική-Καραϊβική έχουν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης συμβαμάτων που σχετίζονται με την PSC.

Σχόλιο άρθρου

Η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα είναι ένα σπάνιο νόσημα που χαρακτηρίζεται από φλεγμονή, ίνωση και στενώσεις στο ενδο και εξω-ηπατικό χοληφόρο δένδρο. Η διάμεση επιβίωση χωρίς μεταμόσχευση ήπατος μετά την διάγνωση είναι 10-12 έτη, ιδίως σε συμπτωματικούς ασθενείς κατά την αρχική διάγνωση. Πρόκειται για νόσημα που παρουσιάζει σημαντική ετερογένεια και φαινότυπους έκφρασης και συχνά συνυπάρχει με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (ΙΦΝΕ), συχνότερα με ελκώδη κολίτιδα. Η πρόγνωση της PSC προσεγγίζεται με ένα καλά επαληθευμένο στατιστικό μοντέλο (Mayo risk score) το οποίο περιλαμβάνει την ηλικία, την χολερυθρίνη, την αλβουμίνη, την AST και το ιστορικό κίρρωσης. Η κλινική εικόνα μπορεί να περιλαμβάνει χολόσταση (και τις επιπλοκές της στην απορρόφηση βιταμινών και την οστική υγεία), υποτροπιάζουσες χολαγγειίτιδες, ανάπτυξη κίρρωσης και ηπατικής ανεπάρκειας, καθώς και κακοηθειών στο ήπαρ, το χοληφόρο δένδρο και το παχύ έντερο.

Οι Trivedi και συνεργάτες δημοσιεύουν στο Gastroenterology τα αποτελέσματα προοπτικής επιδημιολογικής μελέτης στην Αγγλία,

σε εθνικό επίπεδο, σε ασθενείς με PSC και ΙΦΝΕ με σκοπό την κατανόηση της εξέλιξης της νόσου, την ποσοτικοποίηση του επιπρόσθετου κινδύνου για τους ασθενείς με ΙΦΝΕ όταν συνυπάρχει με PSC και την καταγραφή τυχόν διαφορών βάσει φύλου, ηλικίας, εθνικής καταγωγής σε σχέση με την ηπατοχολική νόσο, την έκβαση της ΙΦΝΕ και την συνολική θνητότητα. Έγινε αναζήτηση σε εθνικές βάσεις δεδομένων, αρχικά για τους ασθενείς με διάγνωση ΙΦΝΕ και ακολούθως για εκείνους με συνυπάρχουσα διάγνωση PSC (διαγνωστική MRCP, ERCP, βιοψία) και διασταύρωση των δεδομένων από κάθε κέντρο.

Στην Αγγλία, σε μια δεκαετία, 50.168.647 ενήλικοι αναζήτησαν ιατρική βοήθεια και 284.560 άτομα διαγνώσθηκαν με ΙΦΝΕ. Εξ αυτών, διάγνωση PSC ετέθη σε 2588 άτομα {χρονικά σε σχέση με τη διάγνωση της ΙΦΝΕ, α) >12 μήνες νωρίτερα: 393 άτομα, β) εντός του 1^{ου} έτους: 1306, γ) >12 μήνες μετά: 889}. Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι πρόκειται για ένα συνδυασμό νοσημάτων που έχει αριθμητικά μικρή συχνότητα, έχει μεν αυξητική τάση στην Αγγλία, αλλά δεν ακολουθεί την συχνότητα της ΙΦΝΕ. Ειδικότερα, βρέθηκε ότι προσβάλει περίπου 0,5/ 100.000 πληθυσμού και ότι η διάγνωση της PSC στην Αγγλία γίνεται σε μεγαλύτερη διάμεση ηλικία σε σχέση με άλλες χώρες. Συνολικά, αν και η συνολική θνητότητα αυξάνει με την ηλικία σε όλες τις ηλικίες, ο κίνδυνος επταπλασιάζεται για τα άτομα με PSC-IBD εάν διαγνωσθούν σε ηλικία <40 ετών, ενώ διπλασιάζεται εάν διαγνωσθούν σε ηλικία >60 ετών. Η πρώτη ομάδα καταλήγει λόγω αιτίων που σχετίζονται με την PSC ή τη μεταμόσχευση, ενώ η δεύτερη από μη σχετιζόμενα με την PSC αίτια. Το εύρημα δεν είναι σαφές εάν οφείλεται σε εντονότερα φλεγμονώδη φαινότυπο της νόσου στους νέους σε σχέση με τους μεγαλύτερους.

Η ανάπτυξη της PSC συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο θανάτου και Ca παχέος εντέρου και χαμηλότερη διάμεση ηλικία κατά τη διάγνωση Ca παχέος εντέρου (59 έτη έναντι 69 έτη χωρίς PSC). Σε σύγκριση με τους ασθενείς που είχαν μόνο IBD, οι ασθενείς με PSC-IBD είχαν 4 φορές υψηλότερο κίνδυνο Ca παχέος εντέρου εάν είχαν διαγνωσθεί με IBD σε ηλικία <40 ετών. Επίσης, η διάγνωση της PSC αύξησε τον κίνδυνο για χολαγγειοCa, ΗΚΚ, Ca

παγκρέατος και Ca χοληδόχου κύστεως ($P < 0,001$ για όλους). Σημαντικό είναι ότι στην Αγγλία δεν υπάρχει παγιωμένη οδηγία για ετήσια απεικόνιση σε αυτούς τους ασθενείς, αλλά ως είναι αναμενόμενο οι ασθενείς που ελέγχονταν ετησίως απεικονιστικά είχαν μικρότερο κίνδυνο θανάτου. Δυστυχώς, η συχνότητα του χολάγγειοCa είναι μεγαλύτερη κατά το πρώτο έτος από τη διάγνωση της PSC, συνεπώς τα δεδομένα της συγκεκριμένης μελέτης δεν ήταν εφικτό να καταδείξουν όφελος σε αυτή την υποομάδα ασθενών. Επιπλέον, διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος μεταμόσχευσης και θανάτου σχετιζόμενου με την PSC για άρρενα άτομα με καταγωγή από Αφρική-Καραϊβική, αλλά μικρότερη συχνότητα μεταμόσχευσης και θανάτου σχετιζόμενου με την PSC σε άτομα με PSC και νόσο Crohn. Η συχνότητα κολεκτομής ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με PSC-ΙΦΝΕ παρά σε ασθενείς με μεμονωμένη ΙΦΝΕ και μάλιστα για αιτίες πλην Ca παχέος εντέρου (π.χ. επίμονη ενεργός φλεγμονή). Φαίνεται ότι οι ασθενείς με PSC-ΙΦΝΕ συχνότερα διαγιγνώσκονται με βλάβες προχωρημένου σταδίου στο παχύ έντερο, σε σχέση με τους ασθενείς με μεμονωμένη ΙΦΝΕ.

Η μελέτη έχει ορισμένους περιορισμούς στην ερμηνεία της καθώς για τη μελέτη της φυσικής ιστορίας απαιτείται α) μεγαλύτερος χρόνος παρακολούθησης, β) οι ασθενείς < 18 ετών δεν συμπεριλήφθηκαν, γ) δεν περιλαμβάνει βασικά στοιχεία του φαινότυπου της PSC (π.χ. βαρύτητα της ΙΦΝΕ, προσβολή μικρών ή μεγάλων χοληφόρων πόρων, μείζονες στενώσεις, έκταση νόσου, ηπατική βιοχημεία, αριθμό αιμοπεταλίων, ίνωση, μέγεθος της κακοήθειας), δ) τα δεδομένα των ασθενών μικρότερης ηλικίας προέρχονταν από μεταμοσχευτικά κέντρα.

Συμπερασματικά, η συνύπαρξη PSC-ΙΦΝΕ προσδίδει αυξημένο κίνδυνο ηπατοπαγκρεατοχολικής κακοήθειας και Ca παχέος εντέρου. Είναι σκόπιμη η επαγρύπνηση των θεραπόντων με ετήσιο απεικονιστικό έλεγχο και κολονοσκόπηση ανά εύλογο χρονικό διάστημα. Η ηλικία διάγνωσης της PSC ίσως θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη τόσο στην πρόγνωση όσο και το μοτίβο παρακολούθησης των ασθενών.

Link άρθρου: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.049/>

Βιβλιογραφία

1. Kim WR, Therneau TM et al. A revised natural history model for primary sclerosing cholangitis. Mayo Clin Proc. 2000;75(7):688
2. Chapman R, Fevery J et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. Hepatology. 2010 Feb;51(2):660-78

Μπέλλου Αριστέα

Παθολόγος-Ηπατολόγος

Επιστημονική Συνεργάτιδα

Παθολογικής Κλινικής & Ομώνυμου Ερευνητικού Εργαστηρίου

Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης για τα Αυτοάνοσα Νοσήματα Ήπατος

Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας