

IDIOPATICKÉ STŘEVNÍ ZÁNĚTY A KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM

doc. MUDr. Milan Lukáš, CSc.¹, MUDr. Ivana Vítková², MUDr. Martin Bortlík², MUDr. Milada Kohoutová³

¹Gastroenterologické centrum VFN, IV. interní klinika VFN a 1. LF, Praha

²Ústav patologie 1. LF UK, Praha

³Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN, Praha

Kolorektální karcinom je obávanou komplikací idiopatických střevních zánětů (IBD), Crohnovy nemoci a ulcerózní kolitidy. Každé šesté úmrtí pacientů s IBD je spojeno se vznikem kolorektální rakoviny. V přehledném článku autoři shrnují současné názory na patogenezi a možnosti časné diagnostiky dysplázie a kolorektální rakoviny u těchto nemocných. Jsou diskutovány rizikové faktory predisponující ke vzniku dysplázie. Nejdůležitějšími jsou dlouhodobý průběh IBD a extenzivní postižení tlustého střeva. Mimořádné riziko představuje přítomnost primární sklerozující cholangitidy.

Klíčová slova: idiopatické střevní záněty, kolorektální karcinom, dysplázie, Crohnova nemoc, ulcerózní kolitida.

INFLAMMATORY BOWEL DISEASE AND COLORECTAL CANCER

Colorectal cancer represents serious complication of inflammatory bowel disorders (IBD), Crohn's disease and ulcerative colitis. Colorectal cancer is associated with each sixth deaths in IBD patients. The authors in this review summarise the current opinion on the pathogenesis and early diagnosis dysplastic lesions and colorectal cancer. There are discussed risk factors which induce to the next development of dysplasia. The most important are: long term course of disease and extensive involvement of the large bowel. The extraordinary risk of colorectal cancer is associated with primary sclerosing cholangitis

Key words: inflammatory bowel disease, colorectal cancer, dysplasia, Crohn's disease, ulcerative colitis.

Komplikace v průběhu idiopatických střevních zánětů (IBD) se rozděluje do dvou skupin. Akutní komplikace jsou způsobené velmi intenzivním a nekontrolovatelným zánětlivým procesem ve stěně střeva, který může vést k lokálním (perforace střeva, toxické megakolon, masivní krvácení) nebo vzdáleným projevům, jako jsou enteropatická artritida, nodózní erytém nebo iridocyklitida. Druhou skupinu představují komplikace, které probíhají skrytě a jsou důsledkem dlouhotrvajícího průběhu zánětu. Lokální následky chronického zánětu zahrnují stenózu střevního lumen nebo významné zkrácení střeva s poruchou resorpční funkce. Od šedesátých let minulého století je známo, že dlouhodobý průběh ulcerózní kolitidy (UC) nebo Crohnovy nemoci (CN) je spojen s relativně vysokým výskytem kolorektální rakoviny (CRC). Původní práce pocházející z Velké Británie prokázaly relativně vysoký výskyt CRC. De Dombal v roce 1966 ukázal relativní riziko CRC u nemocných s ulcerózní kolitidou 11% a kumulativní riziko 42%. Naproti tomu Mařatková práce z roku 1985, mapující soubor několika set nemocných sledovaných od čtyřicátých let minulého století, ukázala v porovnání s britskými pracovníky významně nižší výskyt CRC. V tomto souboru byla diagnóza CRC zjištěna pouze u čtyř nemocných (1,4%), relativní riziko bylo 4,3%, kumulativní riziko této komplikace bylo vypočítáno na 14%. Faktem je, že možnosti diagnostiky v průběhu padesátých až osmdesátých let byly založeny především na rentgenologické diagnostice, jejíž senzitivita a možnosti časné detekce jsou nesrovnatelně nižší oproti současným přístrojům, které se využívají v digestivní endoskopii (6). Při hodnocení

epidemiologických ukazatelů je patrný výrazný rozdíl v publikovaných výsledcích kumulativního rizika v nemocničních a populačních studiích. V sestavách nemocničních studií je výskyt CRC mnohonásobně vyšší. Důvodů je jistě více, avšak rozhodující je fakt, že v sestavách pocházejících z terciálních nemocničních center jsou převážně pacienti s komplikovaným průběhem nemoci a extenzivním postižením tlustého střeva.

Metaanalýza provedená Eadenovou a shrnující výsledky 116 epidemiologických prací v posledních dvaceti letech potvrzuje prevalenci CRC u ulcerózní kolitidy 3,7%, a to pro všechny formy nemoci. Výskyt CRC u nemocných s postižením celého tlustého střeva je zřetelně vyšší – 5,4%. Významná je skutečnost, že existují dramatické rozdíly v prevalenci CRC u IBD pacientů. Tento fakt souvisí se způsobem léčby a především frekvencí chirurgické léčby u těžších případů UC. To dokumentuje práce Langholzova z kodaňského centra Herlov's Hospital, ve které byl výskyt CRC po dvaceti letech desetinásobně nižší než v publikacích z Británie. Důvodem je vysoká „prooperovanost“ rizikové populace s extenzivním postižením tlustého střeva UC. Přesto se zdá, že i po odhlédnutí od těchto modifikujících vlivů je skutečný výskyt CRC vyšší v USA a ve Velké Británii v porovnání se zbývajícími částmi světa (3). Nemocní s Crohnovou chorobou, postihující extenzivně tlusté střevo jsou ve stejném riziku ohrožení CRC jako pacienti s ulcerózní kolitidou. I když z celospolečenského hlediska je podíl IBD na výskytu CRC zcela minimální a nedosahuje ani 5% všech CRC detekovaných během jednoho roku v naší populaci, pro pacienty s IBD je tato komplikace velmi významná,

neboť každé šesté úmrtí nemocného se střevním zánětem je spojeno se vznikem rakoviny tlustého střeva.

Faktory zvyšující riziko CRC

Délka trvání nemoci je jedním z hlavních nepříznivých faktorů, který vede ke vzniku kolorektální rakoviny u těchto pacientů. Kumulativní riziko vzniku CRC je 2% při desetiletém trvání nemoci, 8% po dvaceti letech a 18% po třiceti letech trvání choroby. Druhým rizikovým faktorem je **rozsah zánětu na tlustém střevě**. Starší studie Ekblomova z počátku devadesátých let ukázala, že s postupně se zvětšujícím rozsahem zánětu na tlustém střevě se zvyšuje i míra rizika CRC. V populační studii, ve které extenze zánětu byla hodnocena pouze na základě irrigografického vyšetření, vyšel jednoznačný gradient zvyšujícího se rizika. Při postižení pouze rekta je riziko CRC SIR (standardizovaný poměr incidence) 1,7, 95% CI (0,8–3,2) a významně se neliší od zdravé populace. Levostranná forma UC je pro stejný parametr (SIR) vyjádřena hodnotou 2,8, CI 95% (1,6–4,4). U pacientů s difúzním postižením tlustého střeva dosahoval SIR 14,8, 95% CI (11,4–18,9). Mimořádné riziko vzniku CRC představuje současně přítomná **primární sklerozující cholangitida (PSC)**. Jde o autoimunitní a nevyléčitelné onemocnění intra a extrahepatálních žlučovýchodů, které postihuje 3–5% nemocných s UC, především mladší muže kolem 30. roku života. Je pro své nositele naprosto limitující a prognosticky vůbec nejzávažnější komplikací IBD, protože vede ke vzniku sekundární bilární cirhózy a cholangiogenního karcinomu. V populační švédské studii bylo zjištěno, že kumulativní riziko

CRC u pacientů s PSC po dvacetiletém průběhu je 33% (8). Riziko vzniku CRC je v těchto případech nezávislé na délce trvání ulcerózní kolitidy a rozsahu střevního zánětu. Nicméně s narůstající délkou sledování PSC se kumulativní riziko CRC zvyšuje tak, že v intervalu přesahujícím 25 let dosahoval výskyt CRC 50% (8). Riziko CRC trvá i po provedené transplantaci jater pro PSC. **Pozitivní rodinná anamnéza kolorektálního karcinomu** zvyšuje riziko CRC u nemocných s idiopatickým střevním zánětem dvojnásobně. **Mladý věk v době diagnózy IBD** (před dvacátým rokem života) je některými považován také za rizikový faktor CRC. Podle Ekboma, který se zabýval rizikem CRC po 35 letech trvání nemoci, se zdá, že vznikne-li UC před 15 rokem života, pak po uvedené době je riziko CRC 40%, kdežto u nemocných se vznikem nemoci mezi 15.–19. rokem života dosahovalo pouze 25% (4).

Zdá se, že vznik CRC je velmi těsně spojen s probíhajícím chronickým zánětem. Přesto dodnes nebyl podán jednoznačný důkaz, že tíže střevního zánětu je nezávislým faktorem zvyšujícím riziko vzniku CRC. Celý problém je však v tom, že intenzita zánětlivého procesu ve střevě byla charakterizována pouze klinicky, a to frekvencemi relapsů UC. V tomto ohledu skutečně neexistuje žádný vztah mezi počtem relapsů a vznikem CRC. Novější studie z Velké Británie prokázaly, že pokud

se posuzuje intenzita zánětu podle histologických nálezů zjištěných z biopsických vzorků odebraných z tlustého střeva, tak přetrvávající a aktivní zánětlivé změny jsou jednoznačným a nezávislým faktorem pro vznik CRC (10). Faktem zůstává, že řada pacientů s těžce a chronicky probíhajícím zánětem je indikována ke kolektomii, a tím se studie monitorující výskyt CRC nepřímo omezují jen na pacienty s lehčím stupněm zánětu.

Předpokládaná karcinogeneze

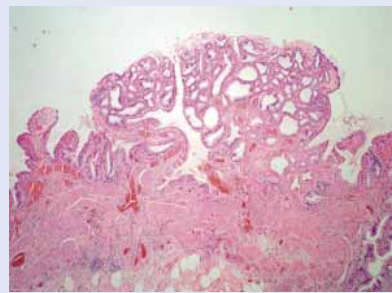
V průběhu karcinogeneze sporadických nádorů tlustého střeva jsou popsány tři hlavní cesty, které vedou k maligní transformaci tkáně epitelálních buněk. Jde o poruchu tumor supresorových genů, které jsou odpovědné za monitorování proliferace buněk. Mutace těchto klíčových genů je podkladem teorie vzniku CRC, která je v anglosaském písemnictví označována jako „*suppressor pathway*“. Jde především o mutace APC genu, které se vyskytují u 80–85% sporadických karcinomů tlustého střeva a uplatňují se v samém počátku neoplastické přeměny. Jiným tumor supresorovým genem je p53, jehož mutace nebo ztráta alely se uplatňuje na samém konci maligní transformace adenomových polypů v karcinom. Zbývajících 15% sporadických kolorektálních karcinomů vzniká na základě mutací „*mismatch repair*“ genů, které indukují vznik tzv. mikrosatelitní nestability, nebo dalších,

dosud neidentifikovaných genů. Jde o to, že mutace genů, které za normálního stavu monitorují replikaci DNA a odstraňují chybné zařazení nukleotidů v replikované DNA, způsobují zhroucení funkce tohoto kontrolního systému. Důsledkem je akumulace mutací, které mohou postihovat geny regulující buněčný cyklus a podmiňovat tak ztrátu kontroly růstu epitelálních buněk. Průvodním jevem je nestabilita mikrosatelitových sekvencí, kterou lze zachytit v nádorové tkáni a která naznačuje defekt v „*mismatch repair*“ genech. Tato cesta poruchy „*mismatch repair*“ genů se označuje jako „*mutator pathway*“ (6).

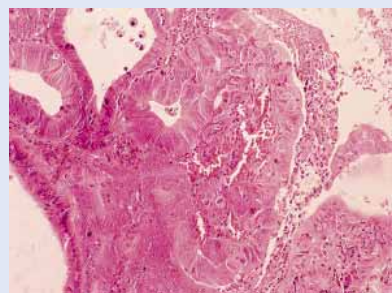
Třetí cesta, která se rozhodujícím způsobem uplatňuje v karcinogenezi CRC, je „*methylator pathway*“. Podstatou je hypermetylace promotorových a regulačních oblastí genů, které jsou tímto procesem inaktivovány.

Všechny tyto tři patofyziologické (ho) dráhy se uplatňují jak u sporadického CRC, tak CRC spojeného s idiopatickými střevními záněty. Zásadní rozdíl je pouze v časové následnosti. Mutace APC se v patogenezi CRC u IBD objevuje až v samotném závěru maligní transformace. Důkazem je její výskyt pouze u dysplázie vysokého stupně nebo u karcinomů. U sporadického CRC naopak zasahuje do nejčasnějších fází nádorové přeměny a je prokazatelná v drobných tubulárních adenomech. Naproti tomu mutace a ztráta heterozygoty p53,

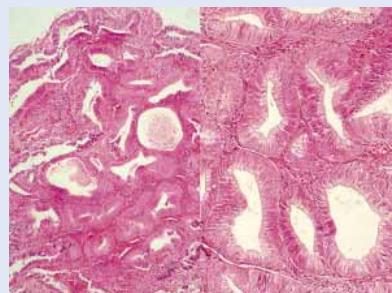
Obrázek 4. Histologický nálezhé dysplázie v ložisku DALM u nemocného s dlouhotrvající ulcerózní kolitidou



Obrázek 5. Histologický obraz těžké dysplázie v ploché sliznici u nemocného s ulcerózní kolitidou



Obrázek 6. Srovnání histologického nálezu těžké dysplázie u nemocného s ulcerózní kolitidou a solitárním tubulárním adenomem



stejně jako mikrosatelitní instabilita, se objevují u UC již na počátku nádorové transformace, dokonce ještě v okamžiku, kdy není možné dysplázii morfologicky verifikovat. Předpokládá se, že mutace genu k-ras je podmínkou polypoidního růstu ložiska u nemocných s IBD v dysplastických ložiscích. Přítomnost či nepřítomnost této mutace může být vysvětlením, proč některé dysplázie nabývají makroskopického vzhledu polypu (DALM) a jiné jsou plošné a makroskopicky stěží prokazatelné.

Sekvence dysplázie – karcinom

Asi 80–85% sporadicky se vyskytujících CRC se vyvíjí postupnou přeměnou střevních adenomů v invazivní karcinom. Adenomový polyp je nejvýznamnějším pre-kurzorem sporadicky se vyskytujícího karcinomu a představuje de facto přesně ohraničené ložisko dysplázie. Frekvence výskytu adenomových polypů v terénu UC nebo CN je stejná jako v odpovídající věkové populaci bez IBD.

Většina CRC u nemocných s UC(CN) vzniká neoplastickou transformací epiteliálních buněk

v dysplastická ložiska, která za určitých podmínek dále ještě progredují v invazivní karcinom. Z hlediska makroskopického mohou mít dysplastická ložiska u nemocných s UC velmi rozmanitou podobu. Na jedné straně mohou být nerozeznatelná od sporadických adenomů a mít velmi podobný polypoidní vzhled, jindy mohou být multifokální a manifestují se drobnými granulacemi, nebo jsou velmi obtížně endoskopicky detekovatelná, neboť jsou v nivau sliznice a odlišují se pouze sametovitým vzhledem nebo odlišnou reflexí světla či mírnou odchylkou ve zbarvení sliznice (obrázek 6).

Dysplázie v gastrointestinálním traktu je definována náhradou normálního epitelu neoplastickým, který však nevykazuje invazivní růst. Synonymum, které se užívá ve významu dysplázie v jiných orgánech (děloha), je intraepiteliální neoplázie. Histologická klasifikace byla vytvořena již počátkem osmdesátých let minulého století a používá se dosud. Intraepiteliální neoplázie (dysplázie) je rozdělena do pěti tříd:

- negativní pro dysplázii
- dysplázie není jednoznačná, avšak nelze ji zcela vyloučit
- dysplázie lehkého stupně
- dysplázie těžkého stupně
- invazivní karcinom.

Histologická verifikace dysplázie je založena na cytologických nepravidelnostech, které jsou projevem nepřiměřené proliferace buněk a odchylnou buněčnou diferenciací. Nápadné jsou především odchylky na jádrech buněk, která jsou objemná se sytým chromatinem a výrazným pleomorfizmem jader, s prominujícími jádérky a abnormálními mitózami. Bazofilní cytoplazma a nepřítomnost hleny v pohárkových buňkách je dalším typickým projevem dysplázie. Významné je, že je zcela smazán maturační gradient epiteliálních buněk od báze krypt směrem k povrchu sliznice. Rozlišení mezi lehkou a těžkou dysplázií je založeno na velikosti a uložení jader. U dysplázie lehkého stupně jsou jádra uložena v dolní polovině buňky. Těžká dysplázie je charakterizována jádry lokalizovanými zcela nahodile mezi bazálním a apikální polem buňky. Přejchod mezi dysplastickými a karcinomovými buňkami je charakterizován právě ztrátou polaritu buněk (obrázky 4, 5).

DALM: klinický význam a diagnostika

Do značné míry unikátním rysem dysplázie vyskytující se v tlustém střevě u nemocných s IBD je její heterogenní makroskopický obraz. Vyvýšená nebo prominující ložiska nad okolní nivau sliznice jsou označována jako DALM (Dysplasia Associated Lesion or Mass) léze. Opakovaně bylo prokázáno, že ložisko DALM je sdruženo s extrémně vysokým výskytem CRC, a to bez ohledu na stupeň dysplázie v ní. Blackstone již počátkem

osmdesátých let ukázal, že makroskopicky viditelná léze (DALM) byla asociována s vysokým výskytem karcinomů. Ze 12 nemocných s prokázaným DALMem při endoskopickém vyšetření byl v 7 případech verifikován karcinom (2). Celkem 5 nemocných s prokázaným CRC mělo v prominujícím útvaru prokazatelnou pouze mírnou dysplázii. Karcinomy se vyskytovaly na jiných místech střeva a byly potvrzeny až histologickým vyšetřením resekátu. Další práce ukázaly, že riziko karcinomu u makroskopicky viditelné léze (DALM) je extrémně vysoké. V souboru 40 nemocných, u kterých byla kolektomie provedena pro nálezhé DALM, byl v 17 případech (42%) prokázán karcinom buďto na spodině DALM léze nebo v jiné části střeva. Tyto výsledky vedly k závěru, že přítomnost DALM je ve většině případů indikací ke kolektomii, a to bez ohledu na stupeň dysplázie (1).

Definitivní odlišení DALM od sporadického adenomu nemůže vyřešit samotný histopatolog, protože dysplastická ložiska vznikají v obou útvarech a jsou naprosto identická. Rozhodující pro stanovení, zda se jedná o sporadicky se vysky-

Obrázek 1. Plošně rostoucí adenom v rektu těsně nad análním okrajem



Obrázek 2. Ložisko DALM v rektosigmatu u nemocného s 16 let trvající levostrannou ulcerózní kolitidou



Obrázek 3. Zánětlivý polyp v rektu u nemocného s ohraničeným tvarem ulcerózní kolitidy



Tabulka 1. Systém dispenzárních prohlídek

Koloskopie	Levostranná kolitida	Extenzivní kolitida	Přítomnost PSC
Začátek screeningu 15.–20. rok	8.–10. rok	Počátek nemoci	
2. dekáda	Po 5 letech	Po 3 letech	Po roce
3. dekáda	Po 5 letech	Po 2 letech	Po roce
Později	Po roce	Po roce	Po roce

tující adenomový polyp náhodně se vyskytující u nemocného s UC, nebo o DALM ložisko, které se objevilo jako komplikace letitého průběhu UC, je nález endoskopisty. Zde se významně uplatňují nové techniky, a to především chromodiagnostika a zvětšovací endoskopie (zoom endoskopie), která zlepšuje záchyt ploché dysplázie až trojnásobně (7).

Jak bylo uvedeno výše, je významný rozdíl v přístupu k adenomům, které se vyskytují náhodně u nemocných s UC, od nemocných, u kterých je diagnostikován DALM. V prvním případě je indikováno provedení endoskopické polypektomie, která, byl-li adenom odstraněn v celém rozsahu, je dostačujícím a definitivním výkonem. Ve druhém případě je vzhledem k vysokému riziku CRC na spodině DALM nebo v jiných částech střeva indikována kolektomie. Histopatologický nález odebrané biopsie nemůže tyto dvě eventuality od sebe odlišit, protože obraz dysplázie je v obou případech téměř shodný. Co je vhodné užít k rozlišení těchto dvou odchylek? V tomto ohledu mohou nastat tři situace.

V prvním případě je u nemocného s ulcerózní kolitidou polypoidní útvar nalezen mimo úsek střeva postižený chronickým zánětem, ve zdravé tkáni. Například u nemocného s levostrannou formou nemoci, jejíž horní okraj je lokalizován v oblasti lienální flexury, bude nalezen polyp v oblasti céka. Je velmi pravděpodobné, že se jedná nejspíše o koincidující adenom. Důkaz přinese výsledek biopsie vyšetření normální sliznice v okolí adenomu resp. v pravé části tračníku. Nepřítomnost chronických zánětlivých známek ve sliznici ukazuje, že polyp nevznikl na základě zánětlivého procesu. Provedení polypektomie nebo slizniční resektomy na plošně se šířícího útvaru je proto zcela dostačující (obrázek 1).

Druhá klinická situace může nastat, jestliže se prominující ložisko objeví v zánětlivě změněném segmentu střeva. Je velmi pravděpodobné, že se jedná o dysplastickou lézi, jejíž vznik je spojen s chronicky probíhajícím zánětem. V tomto okamžiku je velmi přínosné provedení opakovaných biopsií v okolí prominujícího útvaru. Jsou-li přítomna další ložiska dysplázie lokalizovaná v ploché sliznici, je velmi pravděpodobné, že se jedná o nahromaděnou dysplastickou tkáň (DALM). Řešením pak není endoskopická léčba, ale provedení kolektomie, a to bez ohledu na histologický stupeň dysplázie (obrázek 2).

Třetí možností je situace, kdy v původně zánětlivém segmentu střeva najdeme polypoidní

útvar, který je na delší stopce, a v okolních biopsiích odebraných z okolí polypu jsou pouze chronické zánětlivé změny a nikoliv dysplázie. Řešením je provedení endoskopické polypektomie, protože jde nejspíše o koincidující adenom nebo zánětlivý polyp náhodně vznikající v terénu chronického střevního zánětu. Podmínkou je podrobné histologické vyšetření včetně stopky polypu (obrázek 3).

Plošná dysplázie není běžnou endoskopií dobře detekovatelná. Její záchyt se zvýší použitím chromodiagnostiky a zvětšovací (zoom) endoskopie. Ve většině případů je odhalena pouze histologickým vyšetřením biopsií, vzorky jsou přitom odebrány náhodně ze sliznice. Právě z tohoto důvodu je doporučeno odebírat 2–4 biopsie z každých deseti centimetrů střeva. Takto odebrané biopsie vyšetří pouze 0,05% plochy sliznice tlustého střeva. Je vypočítáno, že vyšetří-li se 64 biopsií s negativním histologickým nálezem, pak s 95% pravděpodobností můžeme vyloučit dysplázii. Jestliže je vyšetřeno 33 biopsií s negativním nálezem, pak pravděpodobnost nepřítomnosti dysplázie v tlustém střevě je snížena na 90% (5).

Jak snížit riziko vzniku CRC a dysplázie u nemocných s IBD?

Existují tři možnosti, jak snížit nebo eliminovat zvýšené riziko vzniku dysplázie nebo CRC u nemocných s IBD. Definitivním řešením a eliminací tohoto rizika je provedení kolektomie nebo proktokolektomie. Tento způsob je pro většinu pacientů i lékařů nepřijatelný. Důvodem je to, že samotné zvýšené riziko CRC není dostatečným argumentem pro pacienty k podstoupení závažného chirurgického výkonu, který má nejen určitá rizika s ohledem na morbiditu a pooperační mortalitu, ale také vede k mutilujícímu výsledku, tj. provedení ileostomie nebo ileorektální či ileo-pouch-anální anastomozы. Druhým řešením je provádění dispenzárního programu, jehož základem jsou pravidelné koloskopické kontroly a odběry mnohočetných biopsií s cílem časně detekce dysplázie. Nález dysplázie vysokého stupně nebo DALM léze bez ohledu na stupeň dysplastických změn je již dostatečným důvodem k provedení chirurgické intervence. Třetí možností je dlouhodobá aplikace chemopreventivně působících látek, které významně snižují výskyt dysplázie a karcinomu.

Dispenzární programy

Ve většině evropských zemí je přijímáno doporučení Britské gastroenterologické společnosti.

Do dispenzárních programů by měli vstoupit nemocní s extenzivní UC a Crohnovou kolitidou po 8 až 10 letech trvání těchto chorob. Program je založen na provádění koloskopií s odběry mnohočetných biopsií po 10 cm vždy ze 4 kvadrantů střeva. Někteří doporučují v oblasti rektosigmatu, zatížen nejvyšším výskytem CRC a dysplázie u UC, odebírat biopsie po 5 cm. Nutné je zdůraznit, že dispenzární koloskopický program se musí provádět u plně informovaného nemocného a v klidové fázi IBD.

Přidatými faktory, které modifikují frekvenci endoskopických prohlídek, jsou délka trvání nemoci a rozsah největšího zánětlivého postižení, a také přítomnost PSC. Nemocní s levostrannou formou UC by měli vstoupit do dispenzárního programu po 15–20 letech trvání nemoci. V průběhu sledování se doporučuje ve druhé dekádě trvání nemoci provádět prohlídky po třech letech, ve třetí dekádě choroby po dvou letech a poté pak každoročně. U nemocných s PSC se koloskopické prohlídky mají provádět bez ohledu na délku trvání nemoci a její extenzi každý rok.

Na rozdíl od evropského přístupu v zámoří není systém dispenzárních prohlídek takto detailně zpracován. Doporučením Americké gastroenterologické společnosti je u levostranné kolitidy provádět koloskopie po 15ti letech průběhu UC, a to bez ohledu na modifikující faktory. Pro přehlednost jsou doporučení, kdy zahájit dispenzární prohlídky, uvedena v tabulce 1.

Chemoprevence

Chemoprevenci rozumíme dlouhodobou aplikaci přirozeně se vyskytujících nebo synteticky připravených látek s cílem zabránit nebo zastavit nádorovou transformaci tkáně a (nebo) vznik invazivního karcinomu. Podle způsobu aplikace můžeme chemopreventivní působení aplikovat v rámci primární prevence, tj. u osob, které nemají žádné projevy nádoru a ani přednádorového stavu a mají pouze zvýšené riziko vzniku nádoru tlustého střeva. Jako sekundární chemoprevenci chápeme podávání chemopreventivně působících látek osobám, které vykazují přítomnost adenomů nebo dysplázie. Terciální chemoprevenci je podávání látek osobám, které již měly prokázaný a odstraněný kolorektální karcinom. Hlavní oporou pro aplikaci chemoprevence je fakt, že dispenzární programy ve zdravé populaci mají relativně nízkou compliance, která se pohybuje kolem 40%. Druhým opodstatněným chemoprevencí je, že 95% sporadického karcinomu vzniká z adenomů a 60–80% karcinomů u IBD se objevuje na podkladě dysplázie. Vlastní nádorová transformace probíhá pomalu a odhaduje se na 7–10 let u sporadického karcinomu v sekenci adenom invazivní karcinom. Stejná doba přichází v úvahu také u CRC vznikajícího na podkladě dysplázie. To je dostatečně dlouhý čas pro aplikaci a působení chemopreventivních látek u rizikových osob. V současné době se v rámci

chemoprevence užívají následující postupy: speciální dietní režimy, podávání nesteroidních anti-revmatik, aminosalicylátů, suplementace folátů, aplikace ursodeoxycholové kyseliny a probiotik (synbiotik).

Dlouho je známo, že v populaci, vystavené protrahovanému účinku nesteroidních anti-revmatik (NSA) nebo kyseliny acetylosalicilové, se incidence a mortalita na kolorektální karcinom významně snižují. Experimentální práce prokázaly, že NSA dovedou zabránit vzniku CRC u pokusných zvířat po podávání karcinogenů. Podávání NSA nebo selektivních inhibitorů COX-2 vede ke zmenšení velikosti a snížení počtu adenomových polypů u familiární adenomatózy tlustého střeva. Studie prokázaly, že dlouhodobé podávání mesalazinu (5-ASA), resp. sulfasalazinu pacientům s IBD v dávce vyšší než 1,2 g denně (resp. více než 2,0 g denně) snižuje riziko rakoviny tlustého střeva nebo dysplázie až o 84%. Mechanismus účinku, kterým 5-ASA nebo sulfasalazin snižují riziko vzniku rakoviny tlustého střeva, není přesně znám. Patrně se nejedná pouze o významné protizánětlivé působení, ale také se zde uplatňují jiné mechanismy, především indukce apoptózy epiteliálních buněk. Jiným mechanismem může být zabránění tvorby volných kyslíkových radikálů. Dalším faktorem, který se vedle zánětlivého procesu na vzniku

CRC může podílet, je pravděpodobně deficit folátů. Příčinou deficitu je snížený příjem potravy a excesivní ztráty střevem v důsledku poruchy absorpce při aktivizaci zánětu střeva. U nemocných dlouhodobě léčených sulfasalazinem se uplatňuje také interference tohoto léku s absorpcí folátů v tenkém střevě. Proto, vedle dlouhodobé terapie aminosalicyláty v dávce vyšší než 1,2 g denně, je významným chemopreventivním počinem trvalá substituce folátů.

Literatura

1. Bernstein CN, Shanahan F, Einstein WM. Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis? *Lancet* 1994; 343: 71–74.
2. Blackstone MO, Riddell RH, Rogers BHG, et al. Dysplasia associated lesion or mass (DALM) detected by colonoscopy in long-standing ulcerative colitis: an indication for colectomy. *Gastroenterology* 1981; 80: 366–374.
3. Eaden J, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001; 48: 526–535.
4. Ekblom A, Helmick C, Zach M, Adam HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. *N Engl J Med*, 1990; 323: 1227–1233.
5. Gagot D, Anen D. Primary prevention of colorectal cancer: diet and drug. In: *Clinical Management of Premalignant Disorders of the Gastrointestinal Tract*. Edited by: Julian Katz and James C. Reynolds: *Gastroenterol Clin N Am* 2002; 31: 587–623.
6. Itzkowitz SH, Harpaz N. Diagnosis and management of dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 1634–1648.
7. Kieslich R, Fritsch J, Holmann M, et al. Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; 124: 880–888.
8. Kornfeld D, Ekblom A, Ihre T. Is there excess risk for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis and concomitant primary sclerosing cholangitis? A population based study. *Gut* 1997; 41: 522–525.
9. Pardi DS, Lotus EV, Kremers WK, et al. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2003; 124: 889–893.
10. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2004; 126: 451–459.

Pracovníci z renomované Mayo kliniky v Rochesteru prokázali významný efekt trvalého podávání ursodeoxycholové kyseliny na snížení incidence dysplázie a CRC u nemocných s PSC (OR 0,26 CI 95% 0,06–0,99, $p < 0,034$) (9). Na základě výsledků této práce by měli být všichni nemocní s prokázanou PSC trvale léčeni ursodeoxycholovou kyselinou.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MŠMT ČR- MSM0021620808.