

Idiopatické střevní záněty a kolorektální karcinom

prof. MUDr. Přemysl Frič, DrSc., prof. MUDr. Miroslav Zavoral, PhD.

Interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice Praha

Kolorektální karcinom postihuje asi 1 % nemocných s idiopatickým střevním zánětem (ISZ), ale na jejich mortalitě se podílí 10–20 %. Kolorektální karcinom se u těchto nemocných manifestuje v nižším věku než sporadický kolorektální karcinom. Molekulárně-genetické změny při ISZ-asociovaném karcinomu jsou podobné jako při sporadickém kolorektálním karcinomu, ale jejich časový sled a frekvence výskytu se liší. Kolorektální karcinom při ISZ je často multifokální a více agresivní. Rizikovými faktory jsou: trvání choroby, rozsah postižení střeva, začátek choroby ve věku do 30 let a její trvání ve věku nad 60 let, pozitivní rodinná anamnéza sporadického kolorektálního karcinomu, endoskopická a histologická aktivita zánětu a současná primární sklerozující cholangitida. Prevencí kolorektálního karcinomu při dlouhotrvajícím ISZ je dispenzární program, jehož hlavními prostředky jsou opakované kolonoskopie, převážně v intervalu 1–2 let, etážové biopsie a diagnostika dysplazie, tj. nádorové přeměny epitelu bez postižení slizniční proprie. Potvrzení dysplazie indikuje chirurgickou terapii (proktokolektomie a ileoanální pouch). Moderní endoskopické techniky umožňují častější záchyt dysplazie a snížení počtu biopsií. Další přínos lze očekávat od zavedení biomarkerů molekulární genetiky.

Klíčová slova: idiopatické střevní záněty, přidružený kolorektální karcinom, rizikové faktory, dispenzární program, dysplazie, molekulární biomarkery, terapie a prevence dysplazie.

Inflammatory bowel diseases and colorectal cancer

Colorectal cancer (CRC) originates in approximately one per cent of subjects with idiopathic bowel disease (IBD). Nevertheless, it participates on their mortality by 10–20 per cent. IBD-associated CRC appears at an earlier age than sporadic CRC. IBD-associated CRC is accompanied by similar genetic markers as sporadic CRC, but their order and frequency are different. IBD-associated cancer is frequently multifocal and more aggressive. The risk factors include: duration and extent of colitis, beginning of IBD at an early age and ongoing disease at a higher age (above 60 years), endoscopic and histological severity of inflammation, family history of sporadic CRC, and co-existent primary sclerosing cholangitis. Prevention of IBD-associated CRC in long-standing disease requires a surveillance program. Its main steps include: annual or biannual colonoscopies, four-quadrant biopsies obtained every 10 centimeters and finding of dysplasia (unequivocal malignant transformation of the epithelium without involvement of mucosal lamina propria). The confirmation of intraepithelial neoplasia requires surgery. Modern endoscopic techniques improve the detection of dysplastic lesions and enable to lower the number of biopsies. Biomarkers of molecular genetics may improve future results of the surveillance program.

Key words: idiopathic bowel disease, associated colorectal cancer, risk factors, surveillance program, dysplasia, molecular biomarkers, treatment and prevention of dysplasia.

Onkologie 2013; 7(4): 167–171

Úvod

Idiopatická proktokolitida a Crohnova nemoc jsou prekancerózy. Zvýšení rizika kolorektálního karcinomu u idiopatické proktokolitidy (IPK) je známo od poloviny 20. století (1). Na základě metaanalýzy 116 studií byla zjištěna celková prevalence KR-CA při IPK 3,7 %. Kumulativní pravděpodobnost činila po 10 letech trvání IPK 2,0 %, po 20 letech 8,3 % a po 30 letech 18,4 %. Incidence se liší geograficky: USA – 5 nemocných, Velká Británie – 4 nemocní a Skandinávie – 2 nemocní/1 000 let trvání choroby (2). U Crohnovy nemoci (CN) bylo popsáno zvýšené riziko KR-CA až o více než 40 roků později. Podle první publikace činí celkové riziko 2,5 %. Nelíší se u mužů a žen, ale je rozdílné v závislosti na lokalizaci CN: terminální ileum 1,0 %, terminální ileum a některá část tračnicku 3,2 %, izolované postižení kterékoliv části tračnicku 5,6 %. Postižení kterékoliv části tračnicku CN diagnostikované do 30 let věku představuje riziko řádově vyšší (20,9 %) než u starších osob

(2,2 %) (3). Metaanalýza 6 studií potvrdila tyto nálezy a doplnila je o zjištění vysokého rizika maligní transformace při CN tenkého střeva (celkové riziko 27,1 %) (4, 5).

Výskyt

KR-CA postihuje jen asi 1 % nemocných ISZ, ale podílí se na jejich mortalitě 10–15 % (6) nebo dokonce 20 % (7). V Kalifornii byla zjištěna v průběhu let 1998–2010 incidence KR-CA při ISZ ve srovnání s celkovou populací vyšší o 60 % a tento poměr se ve sledovaném časovém období nezměnil (8).

KR-CA při ISZ je časnější nález než sporadický KR-CA (50 vs. 62 roků) a tento rozdíl je ještě větší při IPK (43,2 roků) (6). Dánská dlouhodobá populační studie nemocných KR-CA při ISZ potvrdila předchozí údaj a doplnila jej dalšími skutečnostmi: KR-CA při CN byl častěji zjištěn v pokročilém stadiu (Dukes C a D) a úmrtnost po 5 letech od diagnózy byla vyšší než při sporadickém KR-CA (9). Jess et al. (10) uvedli v další

srovnávací studii dánské populace postižené ISZ a zbývající celkové populace (kontroly) v letech 1982–2010, že úmrtnost na IPK se významně snížila, kdežto nemocní CN měli o 50 % vyšší mortalitu než celková populace a tato hodnota se během sledovaného období nezměnila.

Endoskopická diagnostika KR-CA u starších ISZ-nemocných (více než 67 roků – v USA klienti systému MEDICARE) je obtížná. Výskyt intervalových KR-CA u těchto ISZ-nemocných během 6–36 měsíců po negativní kolonoskopii byl třikrát častější než u věkově srovnatelných osob bez ISZ (IPK 15,8 %, CN 15,1 % vs. non-ISZ 5,8 %). Tyto nezjištěné KR-CA při ISZ v krátké době po předchozí kolonoskopii jsou ve srovnání s non-ISZ jedinci méně časté v pravém tračnicku (11). Podle Kiran et al. (12) je KR-CA při ISZ lokalizován u více než poloviny postižených v rektosigmoidu (53 %).

ISZ jsou však provázeny také zvýšeným výskytem některých extraintestinálních karcinomů. Patří k nim při CN karcinomy horní části trávi-

Tabulka 1. Patogenetické procesy ISZ-asociovaného KR-CA

- změny střevních mikrobiotů
- abnormální interakce mikrobiotů se střevní slizniční bariérou a slizničním imunitním systémem
- exprese slizničních zánětlivých mediátorů (COX-2, IL-6, IL-23, TNF-alfa, NF-κB)
- oxidační stres
- chromozomální a mikrosatelitní nestabilita
- zvýšená metylace DNA
- aktivace onkogenů
- inaktivace a mutace tumor-supresorických a regulačních genů

Tabulka 2. Rizikové faktory ISZ-asociovaného KR-CA

- trvání choroby
- věk při stanovení diagnózy
- rozsah zánětlivých změn
- stupeň histologické a endoskopické aktivity
- pozitivní rodinná anamnéza sporadického KR-CA
- současný výskyt sklerozující cholangitidy

cí trubice, plic a močového měchýře, při IPK hepatobiliární karcinom a leukemie (13).

Patogeneze

KR-CA při ISZ je výsledkem interakcí patogenetických procesů různého charakteru (tabulka 1). Hereditární genetické změny (rodinná anamnéza sporadického KR-CA) jsou pouze jedním z rizikových faktorů. Hlavním patogenetickým procesem karcinogeneze je chronický zánět. Jeho projevem jsou vysoké koncentrace řady zánětlivých mediátorů exprimovaných epiteliálními a imunitními buňkami. Klíčovými hráči v tomto procesu jsou změny střevních mikrobiotů a jejich abnormální interakce se slizničním imunitním systémem a střevní slizniční bariérou. Cyklooxygenáza 2 a nukleární faktor κB jsou hlavními působky v imunitních procesech a spojovacími články mezi zánětem a karcinomem. Prozápětlivé cytokiny TNF-alfa, IL-6 a IL-23 stimulují růst nádorových buněk (14).

Reaktivní kyslíkové sloučeniny zprostředkují oxidační stres a poškození DNA. Dochází k chromozomální a mikrosatelitní instabilitě a k hypermetylací DNA (15). To může vést k aktivaci onkogenů, inaktivaci tumor-supresorických genů a vzniku jejich mutací. Utlumení genové aktivity metylací DNA nebo účinkem microRNA (miRNA) jsou významnými mechanismy karcinogeneze. Metylační stav DNA může být onkomarkerem časně dysplazie (16).

Procesy maligní transformace adenomu a ISZ jsou podobné, ale nikoliv identické. Časový sled a frekvence výskytu indikátorů těchto procesů se liší. Mutace proteinu APC genu a přesun beta-cateninu z cytoplazmy do jádra je při maligní transformaci adenomu v sporadický KR-CA nálezem časným a častým, kdežto při transformaci ISZ k tomu dochází zřídka a pozdě (17).

Při maligní transformaci střevní sliznice při ISZ je na rozdíl od transformace adenomu častým a časným nálezem mutace tumor-supresorových proteinů p53 (18), p16 (19) a p21 (20). MicroRNA (miRNA) se výrazně podílí na vzniku nádorů různého charakteru a dysregulace některých z nich provází také maligní transformaci střevní sliznice při ISZ. Exprese miRNA-31 se zvyšuje postupně v průběhu karcinogeneze od nedysplastické ISZ-sliznice k ISZ-asociovanému KR-CA a umožňuje odlišení jednotlivých stadií karcinogeneze. (21). Podobně miRNA-224 ovlivňuje expresi tumor-supresorového proteinu p21, jehož funkce je úzce spjata s p53 v procesu maligní transformace (22).

Rizikové faktory (tabulka 2)

Trvání choroby je nejvýznamnějším rizikovým faktorem, neboť časové určení začátku zvýšeného rizika maligní transformace je rozhodující pro zahájení dispenzárního programu. Dosud se tato doba často určuje počtem let od stanovení diagnózy. Interval mezi diagnózou ISZ a manifestací KR-CA je však u významného podílu nemocných kratší, než jsou doporučené doby zahájení dispenzárního programu, tj. 8 let od stanovení diagnózy při pankolitidě a 15 let při částečném postižení tračníku. Lutgens et al. (23) zjistili tuto situaci u 22 % nemocných a Baars et al. (24) dokonce u 35 % nemocných s převahou jedinců se vznikem ISZ ve vyšším věku. Proto se doporučuje stanovit zahájení dispenzárního programu a, KR-CA při ISZ počtem let nikoliv od stanovení diagnózy, ale od objevení příznaků.

Věk nemocného při stanovení diagnózy ISZ – Ekbohm et al. (25) prokázali v populační studii, že věk při stanovení diagnózy je nezávislý rizikový faktor pro vznik KR-CA. U osob s ISZ diagnostikovaných ve věku nižším než 15 roků bylo kumulativní riziko po 35 letech trvání choroby 40 % a s ISZ diagnostikovaných ve věku 25–39 let 25 %. Je však možné namítnout, že mladší věk sám o sobě umožňuje delší trvání kolitidy.

Rozsah zánětlivých změn – Podle endoskopie, rentgenového a histologického vyšetření se riziko zvyšuje s rostoucím rozsahem postižení. Söderlund et al. (26) zjistili v populační studii relativní riziko pro všechny nemocné s IPK 2,7 %, pro pankolitidu 5,6 %, pro Crohnovu kolitidu 2,1 % a pro proktitidu 1,7 %.

Endoskopická a histologická aktivita – Oba údaje významně korelují s rizikem nádorových změn a histologické markery zánětu jsou významným rizikovým faktorem progresu preneoplastických změn (27, 28).

Rodinná anamnéza sporadického KR-CA – Tato zvyšuje u nemocných s ISZ riziko neoplazie

2–3krát. Zejména jsou ohroženi nemocní se sporadickým KR-CA u příbuzného 1. stupně diagnostikovaným ve věku nižším než 50 roků (29).

Současný výskyt sklerozující cholangitidy –

Sklerozující cholangitida doprovázející idiopatickou proktokolitidu je významným rizikovým faktorem kolorektální neoplazie. Tato kombinace je známá od 60. let minulého století a zvyšuje riziko vzniku dysplazie a karcinomu 3–4krát (30). U těchto nemocných je riziko vzniku nádoru střeva v krátké době po stanovení diagnózy obou afekcí. Proto se doporučuje dispenzární kolonoskopie trvale v intervalu jednoho roku (31).

Maligní transformace střevní sliznice při ISZ

Tento proces probíhá v několika fázích stejně jako sekvence adenom-karcinom při sporadickém KR-CA. První změnou je v obou případech **dysplazie**, tj. nepochybná nádorová přeměna epitelu bez invaze do lamina propria sliznice. Dysplazie je klasifikována jako negativní, neurčitá, dysplazie nízkého stupně (low grade, LGD) a vysokého stupně (high grade, HGD). Tato přechází v invazivní karcinom, který je při ISZ často multifokální a více agresivní než sporadický KR-CA.

Dysplazie je nejvýznamnější marker současného nebo následného karcinomu při ISZ. Makroskopicky se rozlišuje dysplazie plochá (flat) a vyvýšená (raised). Plochá dysplazie je prostým okem nerozeznatelná a odhaduje se, že celkem 50–80 % nádorových lézí nelze makroskopicky rozeznat (32). Vyvýšené léze se mohou jevit jako polyp, uzlík, povlak různého vzhledu a jsou snadno zaměnitelné se zánětlivými změnami střevní sliznice při ISZ. Ploché nebo vyvýšené léze bez zřetelného ohraničení k okolí se označují jako DALM (dysplasia associated lesion or mass) Léze podobné adenomům se označují jako ALM (adenoma like mass). Polypoidní léze při ISZ nemají stejný význam. V některých případech může jít o přisedlý adenomový polyp v části střeva nepostížené zánětem nebo o dysplastický polyp na zřetelné slizniční stopce. Dysplazie kteréhokoliv stupně představuje riziko současného nebo následného KR-CA. Pětileté kumulativní riziko vývoje z dysplazie nízkého stupně do dysplazie vysokého stupně nebo karcinomu činí 54 % (33). Asi u 40 % nemocných s dysplazií vysokého stupně v biopsii se prokáže invazivní adenokarcinom v resekátu.

Endoskopická diagnostika dysplazie

Makroskopická identifikace dysplastických ložisek střevní sliznice při běžné endoskopii je obtížná a z toho vyplývá nízký histologický

Tabulka 3. Histopatologická diagnostika – odlišení sporadického adenomu a ISZ-asociované neoplazie

	Sporadický adenom	ISZ-asociovaná neoplazie
Krypty	kulaté, oválné, pravidelné, stejný rozměr	nepravidelný tvar, velikost, uspořádání, různý rozměr
Proliferační zóna	od lumen krypty („top-down“)	od báze krypty („down-top“)
Hlenové vakuoly v neoplastickém epitelu	pravidelná distribuce v apikální cytoplazmě	nepravidelná distribuce, vakuoly v bazální cytoplazmě, dystrofické pohárkové buňky
Jádra	pravidelný tvar a průměr, hyperchromazie, hustě u sebe (palisáda)	oválná, kulatá, různý průměr, rozdíly v obsahu chromatinu, nepravidelné uspořádání
Stroma	řídké, pravidelně uspořádané	svazky (různý tvar i tloušťka), smíšená buněčná infiltrace, kryptitida, abscesy
Ohraničení proti okolní sliznici	mezi neoplastickými kryptami a nenádorovým epitelem: ostré	hůře definovatelné, nepravidelné

záchyt dysplazií přes vysoký počet provedených biopsií. Aplikace některých endoskopických technik umožňuje v různé míře odběr cílených biopsií. Tento postup se v posledních 10 letech výrazně prosazuje, neboť umožňuje vyšší záchyt dysplazie při současném snížení biopsií.

Kiesslich et al. (34) jako první použili k zobrazení ložisek intraepiteliální neoplazie chromoendoskopii 0,1 % metylenovou modř a Rutter et al. 0,1 % indigokarmín (35). Technikou opakované endoskopie („back to back endoscopy“) zjistili při aplikaci chromoendoskopie v obou případech významně vyšší počet ložisek intraepiteliální neoplazie při nižším počtu cílených biopsií ve srovnání s biopsiemi naslepo. Dalším zlepšením bylo vyšetření úzkým světelným svazkem (NBI – „virtuální chromoendoskopie“) a její kombinace se zvětšovací endoskopií (zoom), která umožňuje detailní analýzu povrchu léze a klasifikaci typu jamek krypt (36). Konečně konfokální laserová endomikroskopie (CLEM) umožňuje zobrazení střevní sliznice v 1 000násobném zvětšení v reálném čase a poskytuje tak optickou biopsii. CLEM predikuje přítomnost neoplazie s vysokou citlivostí, specificitou a přesností (95–99%) (37). CLEM má také vysokou rozlišovací schopnost pro DALM a ALM a vysokou shodu s histopatologií (38).

Histologická diagnostika dysplazie

Přesná histopatologická diagnostika je významná pro odlišení ISZ-asociované neoplazie a sporadického adenomu. V obou případech jde o intraepiteliální neoplazii. Jejich odlišení umožňuje makroskopický vzhled a různý typ růstu (39). Makroskopicky ploché a vyvýšené léze bez zřetelného ohraničení proti okolní sliznici při dlouhotrvajícím ISZ označované jako DALM jsou spojeny s vysokým rizikem vzniku invazivního karcinomu, kdežto léze označované jako ALM jsou podobné sporadickým adenomům u nemocných, kteří nemají ISZ. Histologické odlišení se opírá o rozdílný charakter krypt, vývoj proliferativní zóny střevního epitelu a další rozdíly

(lokalizace hlenových vakuol, uložení a charakter jader, vaziva a ohraničení proti nenádorovému epitelu – tabulka 3).

Molekulární diagnostika

Molekulární markery zatím nejsou součástí žádné směrnice o dispenzarizaci ISZ. Lze však předpokládat časnou změnu této situace. Jako kandidátské markery se jeví stanovení proteinu tumor-supresorového genu p53 (40) a některých microRNA.

Dispenzární program

Maligntní transformace u rizikových nemocných IZS ve fázi dysplazie předpokládá účinný dispenzární program, jehož cílem je nižší morbidita, mortalita a lepší kvalita života.

Dispenzární skupiny

Dispenzární program se doporučuje nemocným s IPK při postižení celého tračníku nebo jeho levé poloviny. Při proktosigmoiditidě s postižením méně než 35 cm aborálního kolorekta se považuje za dostatečné dispenzární opatření stejný program jako při screeningu sporadického kolorektálního karcinomu. Výjimkou je společný výskyt IPK a primární sklerozující cholangitidy. Při této kombinaci je dispenzární program ISZ doporučován ve všech případech.

Dispenzární kolonoskopie

Hlavním nástrojem jsou opakované kolonoskopie v krátkých časových intervalech a etážové biopsie v rozmezí 10 cm ze všech čtyřech kvadrantů sliznice. Někteří autoři doporučují snížit v rektosigmoidu tuto vzdálenost na 5 cm.

Zahájení dispenzárního programu se doporučuje po 8–10 letech od objevení příznaků a po 15 letech při jednostranné formě ISZ. Dispenzární kolonoskopie a odběr biopsií se provádějí v klidové fázi choroby bez aktivního zánětu a reaktivních změn sliznice, které mohou interferovat s hodnocením dysplazie. Podle mezinárodního doporuče-

ní z roku 2005 je třeba provést při každé dispenzární kolonoskopii nejméně 32 biopsií a každá suspektní léze se ukládá odděleně do fixačního média (41, 42). Použití chromodiagnostiky a dalších endoskopických technik umožňuje lokalizaci dysplastických ložisek. Tento postup vede k častějšímu záchytu dysplazie a snížení počtu biopsií (43). Základní laboratorní metodou je histologické vyšetření biopsií střevní sliznice a potvrzení nebo vyloučení dysplazie.

Pokud se nezjistí dysplazie při první dispenzární kolonoskopii, doporučuje se její opakování za 1–2 roky. Jestliže je i toto druhé vyšetření negativní, indikuje se další kolonoskopie v intervalu 1–3 let. Po dvaceti letech trvání ISZ se doporučuje interval kolonoskopie vrátit na původní interval 1–2 roků (44).

Hodnocení LGD a HGD

Při nálezů těžké dysplazie (HGD) nebo multifokální lehké dysplazie (LGD) se doporučuje chirurgická terapie (proktokolektomie a ileoanální pouch). Při nálezů neurčité dysplazie se doporučuje hodnocení histologického nálezu dalším patologem (druhé čtení) a pokud není nález reklasifikován, následují další kolonoskopie v intervalu 3–6 měsíců. Při nálezů unifokální LGD se doporučuje uvážit, že k dalšímu vývoji do HGD dochází v širokém rozmezí (u 2–50 % nemocných). Proto je vhodné tuto situaci pacientovi podrobně vysvětlit, ponechat mu volbu, zda preferuje chirurgické řešení nebo další dispenzární kolonoskopie v intervalu 3–6 měsíců. Pokud se rozhodne pro konzervativní postup, je třeba jej upozornit, že při nálezů multifokální LGD, opakované LGD nebo HGD bude znovu doporučena chirurgická terapie (45).

Hodnocení stenóz tračníku

Příčinou stenóz tračníku při IPK je často kancerizace (41), a proto je třeba doporučit chirurgické řešení. Po 20 letech trvání CN byla zjištěna malignita stenózy v 7 % (46). Pro další postup v těchto případech je významné endoskopické vyšetření střeva nad stenózou. Při dlouhotrvající CN a nemožnosti dostatečného zobrazení střeva nad stenózou je rovněž indikována chirurgická léčba.

Hodnocení DALM a ALM

DALM při dlouhotrvajícím ISZ představuje vysoké riziko (až 50 %) synchronního nebo metachronního karcinomu (47, 48). Proto se doporučuje při DALM proktokolektomie a ileoanální pouch. Naproti tomu při ALM je základním opatřením úplná endoskopická resekce včetně

báze a vícečetné biopsie z přilehlé sliznice. Nález dysplazie v těchto biopsiích indikuje chirurgické řešení. Při negativní dysplazii se doporučuje pokračovat v režimu dispenzárních kolonoskopií v 6měsíčním intervalu (41). Endoskopická resektabilita je významnější pro posouzení dalšího postupu než otázka, zda jde o DALM nebo ALM. Základním požadavkem je úplné odstranění této léze. Velký podíl endoskopicky neřešitelných lézí je kancerizován (49). Endoskopická resekce ALM-lézi je dostatečnou terapií. Adenom zjištěný v biopsii nemocného s IPK musí být endoskopicky resekován k ověření bioptické diagnózy a vyloučení intraepiteliální neoplazie (50, 51).

Hodnocení dispenzárního programu

Dispenzární program má určitá omezení. Je časově a finančně náročný. Biopsie představují méně než 1 % povrchu střeva a hodnocení dysplazie vykazuje značné interindividuální rozdíly. Na druhé straně platí shodné stanovisko, že dispenzární program umožňuje časnější diagnózu ISZ-asociovaného KR-CA a v důsledku této skutečnosti mají dispenzarizovaní nemocní příznivější prognózu a nižší riziko úmrtí na tuto malignitu. Dispenzární program je také považován za přijatelný v pojmech náklady-účinek (41, 52).

Prevence dysplazie

Tomuto tématu se nevěnuje pozornost, třebaže je velmi významné. Cílem prevence dysplazie je udržet v ileu a tračníku ISZ-nemocných v remisi nízkou úroveň prozánětlivého prostředí, které je u nich celoživotně nepříznivě ovlivňováno jejich genetickou dispozicí s následnými změnami střevních mikrobiotů, slizničního imunitního systému a střevní slizniční bariéry.

Preventivní prostředky zahrnují zdravý životní styl, dostatek vlákniny, farmaka, probiotika a preferenci terapeutické strategie top-down (6).

5-aminosalicyláty tlumí aktivitu transkripčního faktoru c-myc, který reguluje expresi asi 15 % všech genů a dále regulují aktivitu nukleárního faktoru kappaB (NF-κB), který moduluje interakce mezi střevním epitelem a slizničním imunitním systémem k zachování homeostázy střevního prostředí. Probiotika (bifidobakterie, laktobacily, *E. coli* Nissle) ovlivňují aktivitu NF-κB stejně jako 5-aminosalicyláty, což umožňuje snížit jejich dávku. Ursodeoxycholová kyselina je pravidelnou součástí prevence dysplazie u nemocných postižených kombinací IPK a primární sklerozující cholangitidy.

Závěr

Znalosti o maligní transformaci střevního epitelu nemocných ISZ se významně zvýšily

v oblasti molekulární biologie a klinické aplikace nových zobrazovacích endoskopických metod. V těchto směrech lze očekávat další zlepšení.

Časná diagnostika dysplázie vyžaduje dodržení těchto pravidel (53):

- zkušený endoskopista,
- endoskopie a biopsie se provádějí v remisi choroby,
- dispenzární kolonoskopie se provádějí mimo běžný endoskopický program a nejsou časově limitovány,
- ileokolonoskopie se zaměřením na nález DALM lézí a etážové biopsie od céka do rekta v intervalu 10cm (event. v intervalu 5 cm v sigmoideu a rektu); preferovány jsou cílené biopsie z ložisek dysplazie detegovaných chromoendoskopií nebo některou jinou endoskopickou technikou,
- ohraničený ALM s LGD se řeší endoresekcí včetně báze, a pokud přilehlá sliznice není dysplastická, následují endoskopické kontroly v intervalu 6 měsíců,
- zkušený histopatolog vybavený všemi klinickými a endoskopickými informacemi je zlatým standardem diagnostiky dysplazie,
- druhé čtení se doporučuje při histologické diagnóze neoplazie.

K nejbližším úkolům patří zavedení cílených biopsií, které umožňují snížit jejich počet a zvýšit záchyt dysplastických ložisek. Dalším úkolem je aplikace biomarkerů časně malignizace. Jejich kandidáty jsou protein supresorového genu p53 a některé microRNA. Konečný cíl zůstává stejný: snížit morbiditu a mortalitu ISZ-nemocných a zlepšit jejich kvalitu života.

Literatura

1. Svartz N, Ernberg T. Cancer Coli in cases of colitis ulcerosa. *Acta Med. Scandinav.* 1949; 135: 444–447.
2. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001; 48: 526–535.
3. Ekblom A, Helmick C, Zack M. Increased risk of large bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *Lancet* 1990; 326: 357–359.
4. Jess T, Winther KV, Munkholm MP, et al. Intestinal and extraintestinal cancer in Crohn's disease: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County Denmark. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004; 19: 287–293.
5. Jess T, Gamborg M, Matzen P, et al. Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a meta-analysis of population based cohort studies. *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100: 2724–2729.
6. Dyson JK, Rutter MD. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: what is the real magnitude of risk. *J. Gastroenterol.* 2012; 18: 3839–3848.
7. Basseri RJ, Basseri B, Papadakis KA. Dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease. *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 5: 59–66.
8. Herrinton LJ, Liu L, Levin TR, et al. Incidence and mortality of colorectal adenocarcinoma in persons with inflammatory bowel disease from 1998 to 2010. *Gastroenterology* 2011; 143: 382–389.

9. Ording AG, Horváth-Puhó E, Erichsen R, et al. Five-year mortality in colorectal cancer patients with ulcerative colitis or Crohn's disease: a nationwide population-based cohort study. *Inflamm. Bowel Dis.* 2013; 19: 800–805.
10. Jess T, Frisch M, Simonsen J. Trends in overall and cause-specific mortality among patients with inflammatory bowel disease from 1982 to 2010. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 11: 43–48.
11. Wang YR, Cangemi JR, Lotus EV Jr, et al. Rate of early/missed colorectal cancers after colonoscopy in older patients with or without inflammatory bowel disease in the United States. *Am. J. Gastroenterol.* 2013; 108: 444–449.
12. Kiran P, Khoury W, Church JM. Colorectal cancer complicating inflammatory bowel disease: similarities and differences between Crohn's and ulcerative colitis based on three decades of experience. *Ann. Surg.* 2010; 252: 330–335.
13. Pedersen N, Duricova D, Elkaer M, et al. Risk of extraintestinal cancer in inflammatory bowel disease: meta-analysis of population-based cohort. *Am. J. Gastroenterol.* 2010; 105: 1480–1487.
14. Monteleone G, Pallone F, Stolfi C. The dual role of inflammation in colon carcinogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2012; 13: 11071–11084.
15. Azer SA. Overview of molecular pathways in inflammatory bowel disease associated with colorectal cancer development. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 25: 271–281.
16. Rubin D, Shaker A, Levin MS. Chronic intestinal inflammation: inflammatory bowel disease and colitis-associated colon cancer. *Front. Immunol.* 2012; 3: 107.
17. Aust DE, Terdiman JP, Willenbacher RF, et al. Altered distribution of beta-catenin and its binding proteins E-cadherin and APC in ulcerative colitis-related colorectal cancers. *Mol. Pathol.* 2001; 14: 29–39.
18. Leedham SJ, Graham TA, Oukrif D, et al. Clonality, founder mutations, and field cancerization in human ulcerative colitis-associated neoplasm. *Gastroenterology* 2009; 136: 542–550.
19. Odze RD, Brown CA, Hartmann CJ, et al. Genetic alterations in chronic ulcerative colitis associated adenoma-like DALMs are similar to non-colitis sporadic adenomas. *Am. J. Surg. Pathol.* 2000; 24: 1209–1216.
20. Wong NA, Mayer NJ, Anderson CE, et al. Cyclin D1 and p21 in ulcerative colitis-created inflammation and epithelial neoplasia: a study of aberrant expression and underlying mechanisms. *Hum. Pathol.* 2003; 34: 580–588.
21. Olaru AV, Selaru FM, Mori Y, et al. Dynamic changes in the expression of microRNA-31 during inflammatory bowel disease-associated neoplastic transformation. *Inflamm. Bowel Dis.* 2011; 17: 221–231.
22. Olaru AV, Yamanaka S, Vazquez C, et al. MicroRNA-224 regulates p21 expression during late neoplastic progression in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2013; 19: 471–480.
23. Lutgens MW, Vleggaar FP, Schiller MEI, et al. High frequency of early colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gut* 2008; 57: 1246–1251.
24. Baars JE, Kuipers EJ, van Haastert M, et al. Age at diagnosis of inflammatory bowel disease influences early development of colorectal cancer in inflammatory bowel disease patients: a nationwide, long-term survey. *J. Gastroenterol.* 2012; 47: 1308–1322.
25. Ekblom A, Helmick C, Zach M, et al. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323: 1228–1233.
26. Söderlund S, Brandt L, Lapidus A, et al. Decreasing time-trends of colorectal cancer in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2009; 136: 1561–1567.
27. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2006; 130: 1030–1038.
28. Gupta RB, Harpaz N, Itzkowitz S, et al. Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a cohort study. *Gastroenterology* 2007; 133: 1099–1115.

29. Askling J, Dickman PW, Karlén P, et al. Colorectal cancer rates in first-degree relatives of patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Lancet* 2001; 357: 262–266.
30. Lundqvist K, Broomé U. Differences in colonic disease activity in patients with ulcerative colitis with and without primary sclerosing cholangitis. *Dis. Colon Rectum* 1997; 40: 451–456.
31. Thackeray EW, Charatcharoenwitthaya P, Elfaki D, et al. Colon neoplasms develop early in the course of inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 9: 52–56.
32. Bernstein CN, Shanahan F, Weinstein WM. Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis? *Lancet* 1994; 343: 71–74.
33. Connell WR, Lennard-Jones JE, Williams CB, et al. Factors affecting the outcome of endoscopic surveillance for cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994; 107: 934–944.
34. Kiesslich R, Fritsch J, Holtmann M, et al. Methylene-blue aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; 124: 880–888.
35. Rutter MD, Saunders BP, Schofield G, et al. Pancolonoscopic indigo carmine dye for the detection of dysplasia in ulcerative colitis. *Gut* 2004; 53: 258–280.
36. Matsumoto T, Kudo T, Jo Y, et al. Magnifying colonoscopy with narrow band imaging system for the diagnosis of dysplasia in ulcerative colitis: a pilot study. *Gastrointest. Endosc.* 2007; 66: 957–965.
37. Kiesslich R, Goetz M, Lammersdorf K, et al. Chromoscopy-guided endomicroscopy increases the diagnostic yield of intraepithelial neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007; 132: 874–882.
38. Hurlstone DP, Thomson M, Brown S, et al. Confocal endomicroscopy in ulcerative colitis: differentiating dysplasia-associated lesion mass and adenoma-like mass. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 5: 1235–1241.
39. Mueller E, Vieth M, Stolte M, et al. The differentiation of true adenomas from colitis-associated dysplasia: a comparative immunohistochemical study. *Hum. Pathol.* 1999; 30: 898–905.
40. Gerrits MM, Chen M, Theeuwes M, et al. Biomarker-based prediction of inflammatory bowel disease-related colorectal cancer: a case-control study. *Cell Oncol. (Dordr.)* 2011; 34: 107–117.
41. Itzkowitz SH, Present DH. Consensus Conference: Colorectal cancer screening and surveillance in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2005; 11: 314–321.
42. Collins PD, Mpofu C, Watson AJ, et al. Strategies for detecting cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006 Apr 19; (2): CD 000279.
43. Günther U, Kusch D, Keller F, et al. Surveillance colonoscopy in patients with inflammatory bowel disease: comparison of random biopsy vs. targeted biopsy protocols. *Int. J. Colorectal Dis.* 2011; 26: 667–672.
44. Collins PD. Strategies for detecting colon cancer and dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2013; 19: 860–863.
45. Xie J, Itzkowitz SH. Cancer in inflammatory bowel disease. *J. Gastroenterol.* 2008; 14: 378–389.
46. Yamazaki Y, Ribeiro MB, Sachar DB, et al. Malignant colorectal strictures in Crohn's disease. *Am. J. Gastroenterol.* 1991; 86: 882–885.
47. Riddell RH, Goldman H, Ronschoff DF, et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease: Standardized classification with provisional clinical applications. *Hum. Pathol.* 1983; 14: 931–968.
48. Torres C, Antonioli D, Odze RD. Polypoid dysplasia and adenomas in inflammatory bowel disease: a clinical, pathologic, and follow-up study of 89 polyps from 59 patients. *Am. J. Surg. Pathol.* 1998; 22: 275–284.
49. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Most dysplasia in ulcerative colitis is visible at endoscopy. *Gastrointest. Endosc.* 2004; 60: 334–339.
50. Vieth M, Behrens H, Stolte M. Sporadic adenoma in ulcerative colitis: endoscopic resection is an adequate treatment. *Gut* 2006; 55: 1151–1155.
51. van Schalk FD, Mooiweer E, van der Have M, et al. Adenomas in patients with inflammatory bowel disease are associated with an increased risk of advanced neoplasia. *Inflamm. Bowel Dis.* 2013; 19: 342–349.
52. Vleggaar FP, Lutgens MW, Claessen MM. Review Article: The relevance of surveillance endoscopy in long-lasting inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007; Suppl. 2: 47–52.
53. Neumann H, Vieth M, Langer C, et al. Cancer risk in IBD: How to diagnose and how to manage DALM and ALM. *J. Gastroenterol.* 2011; 17: 3184–3191.

Článek přijat redakcí: 26. 7. 2013

Článek přijat k publikaci: 19. 8. 2013

prof. MUDr. Přemysl Frič, DrSc.

Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha
U Vojenské nemocnice 1200, 169 02 Praha 6 – Střešovice
premysl.fric@uvn.cz
