

Idiopatické střevní záněty jako rizikový faktor kolorektálního karcinomu

MUDr. Jana Koželuhová, Ph.D., MUDr. Karel Balihar, Ph.D., MUDr. Jan Kotyza, MUDr. Eva Janská,
prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

I. interní klinika, Fakultní nemocnice Plzeň, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova v Praze

Kolorektální karcinom (KRK) je obávanou komplikací idiopatických střevních zánětů (ISZ), zejména ulcerózní kolitidy. Kumulativní pravděpodobnost vzniku této malignity u pacientů s ulcerózní kolitidou (UC) je výrazně vyšší než u běžné populace, což činí UC třetím nejvyšším rizikovým faktorem pro vznik KRK (1). Vzhledem k tomu, že idiopatické střevní záněty jsou s vysokým rizikem výskytu KRK, je nutné znát důležité faktory vedoucí k jeho výskytu a strategii pro snížení incidence této malignity. Práce podává přehled nejen rizikových faktorů, které predisponují pacienty s ISZ k výskytu KRK, navíc představuje akceptované efektivní klinické strategie vedoucí k redukci této vážné komplikace.

Klíčová slova: kolorektální karcinom, ulcerózní kolitida, Crohnova nemoc, chemoprevence.

Inflammatory bowel disease as a risk factor for colorectal cancer

Colorectal cancer (CRC) is a feared complication of inflammatory bowel disease (IBD), dominantly in ulcerative colitis. The cumulative probability of developing this malignancy in ulcerative colitis (UC) is significantly higher than in the general population, making UC the third highest risk condition for CRC (1). Because CRC is such a concerning complication of chronic inflammatory bowel diseases, it is necessary to know the most important risk factors for its development as well as strategies for reducing incidence of this malignancy. This review presents not only the risk factors that predispose IBD patients to develop CRC, but more importantly, explores the accepted strategies for reducing this serious complication.

Key words: colorectal cancer, ulcerative colitis, Crohn's disease, chemoprevention.

Úvod

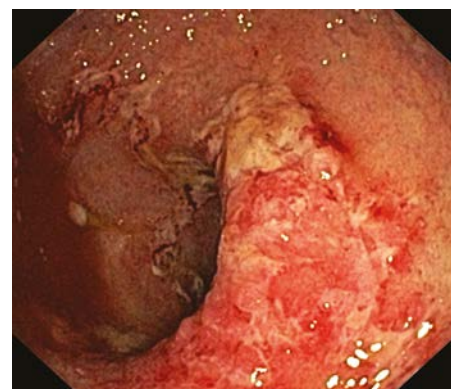
Pacienti s idiopatickými střevními záněty (ISZ) jsou vystaveni zvýšenému riziku rakoviny tlustého střeva, to se zejména týká pacientů s ulcerózní kolitidou. Riziko souvisí s dobou trvání a z hlediska anatomického s rozsahem nemoci (1–5). Mortalita u pacientů s diagnózou kolorektálního karcinomu u ISZ je vyšší než u sporadického kolorektálního karcinomu, každé šesté úmrtí nemocného s idiopatickým střevním zánětem je v souvislosti s kolorektálním karcinomem (5, 6). Nicméně je obtížné odhadnout reálnou výši rizika z různých důvodů, existuje mnoho faktorů ovlivňujících výsledky studií ve smyslu selekce a počtu pacientů, jejich plno-

hodnotného náboru a zajištění kvalitního následného sledování (7).

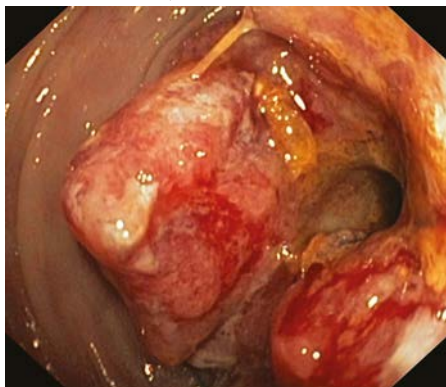
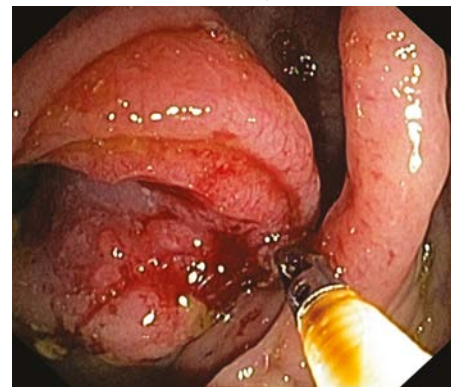
Výskyt kolorektálního karcinomu u ulcerózní kolitidy

Kumulativní pravděpodobnost vzniku kolorektálního karcinomu je vyšší u ulcerózní kolitidy (UC) oproti běžné populaci. Data z metaanalýzy naznačují, že tato pravděpodobnost je 2% po 10 letech onemocnění, 8% po 20 letech onemocnění a 18% po 30 letech od stanovení diagnózy UC (4, 7). Ulcerózní kolitida (Obr. 1) zvyšuje relativní riziko KRK až 5,7krát ve srovnání s běžnou populací, přičemž riziko významně vzrůstá s větším rozsahem postižení tlustého střeva (2). Novější po-

Obr. 1. Ulcerózní kolitida



pulační studie a metaanalýzy prokazují však nižší výskyt rakoviny tlustého střeva u ISZ pacientů, než je popsáno výše, nebo dokonce srovnatelné s běžnou populací (4, 5, 7–11). Tyto výsledky by

Obr. 2. Crohnova nemoc postihující tlusté střevo**Obr. 3.** Sporadický kolorektální karcinom**Obr. 4.** Karcinom asociovaný s kolitidou (CAC)

mohly být vysvětleny reálným snížením rizika díky lepší kontrole aktivity ISZ s užíváním léků v rámci chemoprevence KRK, vyššímu procentu provedených kolektomií nebo díky kvalitnímu endoskopickému sledování vysoce rizikových pacientů (7). V metaanalýze prospektivních populačních studií bylo zjištěno, že v průměru 1,6 % pacientů s UC bylo diagnostikováno s KRK během prvních 14 let sledování a odhadovaný standardizovaný poměr incidence (SIR) se rovnal 2,39 (2,1–2,7) (12). Nedávné studie rovněž prokázaly trend k poklesu výskytu KRK u pacientů s ulcerózní kolitidou. Bylo zjištěno, že relativní riziko (RR) se snížilo z 1,34 v letech 1979 až 1988 na 0,57 v letech 1999 až 2008 (10). Kolorektální karcinom se vyskytuje u ISZ pacientů přibližně o 10–15 let dříve a postihuje mladší věkové skupiny oproti běžné populaci (4).

Výskyt kolorektálního karcinomu u Crohnovy nemoci

Role Crohnovy choroby (CN) ve výskytu KRK je kontroverzní a ve srovnání s UC je riziko nízké. V metaanalýze populačních studií s CN se odhaduje standardizovaný poměr incidence KRK na 1,9 (1,4–2,5) (13). Relativní riziko výskytu KRK u Crohnovy nemoci se odhaduje na 2,5 u všech lokalizací choroby, hodnota však významně stoupá pro CN postihující tlusté střevo – RR 4,5 (1,3–14,9) s odhadem kumulativního rizika 2,9 % za 10 let, 5,6 % za 20 let a 8,3 % za 30 let trvání choroby (3). Uvádí se, že až u 18,5 % pacientů s Crohnovou nemocí došlo k nálezům lézí s dysplazií lehkého a těžkého stupně (LGD, HGD) nebo karcinomu a po negativní screeningové koloskopii se předpokládá pravděpodobnost výskytu HGD nebo karcinomu asi v 7 % po 10 letech trvání CN (14). V jiné studii uvádějí autoři nález LGD, HGD nebo karcinomu jen u 5,6 % pacientů, nicméně v této kohortě byl významně nižší počet nemocných s extenzivní kolitidou než v předchozí studii (55 % vs. 90 %)

(15). Pacienti s CN měli vyšší frekvenci pokročilého stadia KRK, zatímco četnost nádorů u nemocných s Crohnovou nemocí byla srovnatelná s nálezem KRK u pacientů bez ISZ (16). Relativní riziko karcinomu tenkého střeva je 21–27krát vyšší u ISZ pacientů v porovnání s běžnou populací a jeho prognóza je velmi špatná, nejčastěji se jedná o adenokarcinom (17). Pacienti s dlouhodobým trváním Crohnovy nemoci, a zejména ti, u kterých převládá postižení tračnicku (Obr. 2), by měli být dispenzarizováni s ohledem na možnost vzniku karcinomu tlustého střeva (18).

Prognóza a mortalita po stanovení diagnózy kolorektálního karcinomu byla v minulosti deklarována jako horší u pacientů s ulcerózní kolitidou oproti běžné populaci. Některé studie naznačovaly, že KRK spojený s ulcerózní kolitidou je více „agresivní“ než kolorektální karcinom diagnostikovaný v běžné populaci v důsledku nálezů pokročilého stadia KRK v době diagnózy (6, 19). Nicméně práce publikované v posledních 40 letech uvádějí, že 5leté přežití se pohybuje mezi 33,5–55,1 % u UC a 18–46 % u CN bez signifikantního rozdílu s pětiletým přežitím u sporadického karcinomu s adjustací na věk a pohlaví (20). Pacienti s ISZ při nálezů kolorektálního karcinomu jsou však mladší než nemocní bez návaznosti na ISZ (21, 22). Pacienti s ulcerózní kolitidou s diagnostikovaným KRK mají statisticky horší přežití než pacienti se sporadickým kolorektálním karcinomem (Obr. 3) srovnatelného stadia, zejména pokud se nachází karcinom ve stadiu generalizace (23). Uvádí se, že pokročilý kolorektální karcinom, mužské pohlaví a kouření zkracuje dobu krátkodobého přežití (19). Celková míra úmrtnosti v prvním až pátém roce od diagnózy KRK byla v případě rakoviny tlustého střeva související s UC (Obr. 4) vyšší ve srovnání se sporadickým karcinomem (24). KRK diagnostikovaný u UC a CN u pacientů < 60 let věku má horší průběh, a to zejména v prvním

roce od diagnózy (25). Souhrnně lze konstatovat, že KRK diagnostikovaný u pacientů s UC a CN je s horším průběhem s až dvojnásobným zvýšením mortality ve srovnání se sporadickým KRK, ale bez větších rozdílů mezi UC a CN vzájemně s výjimkou pokročilého stadia nádoru v době diagnózy u CN pacientů. Mužské pohlaví a nízký věk v době diagnózy jsou faktory spojené se špatnou prognózou (6).

Rizikové faktory spojené se zvýšeným výskytem KRK u ISZ

Mezi známé rizikové faktory pro vznik KRK u pacientů s idiopatickými střevními záněty patří rozsah postižení tlustého střeva, nízký věk v době diagnózy (4, 11, 26, 27), rodinná anamnéza kolorektálního karcinomu (28), koexistující primární sklerotizující cholangitida (PSC) (29) a přetrvávající zánět sliznice (30). Chronický zánět tlustého střeva, charakteristický zejména pro ulcerózní kolitidu, se jeví jako důležitý kauzální faktor při vývoji KRK. Chronický zánět zvyšuje oxidační stres, opakovaně dochází ke slizničnímu poškození s následnou regenerací a hojením, čímž se může urychlit hromadění onkogenních mutací, která v průběhu let vede k dysplazii sliznice, přičemž s přítomností klíčových mutací může tato prekanceróza konvertovat do invazivní rakoviny tlustého střeva (31, 32). Zánět, a to zejména jeho extenze, doba trvání a histologická tíže, se jeví jako důležité rizikové faktory pro rozvoj KRK (33). Bylo zjištěno, že riziko vzniku KRK je u extenzivní UC vyšší než u levostranné formy UC, a v případě proktitidy je dokonce riziko vzniku rakoviny tlustého střeva srovnatelné s běžnou populací (12). U Crohnovy nemoci postihující tlusté střevo je riziko KRK je srovnatelné s UC v případě, že extenze postižení a doba trvání jsou srovnatelné (34, 35). Mezi rizikové faktory patří primární sklerotizující cholangitida (PSC). Výsledky z metaanalýzy naznačují, že současný výskyt PSC

u ulcerózní kolitidy zvyšuje relativní riziko KRK až 4,8násobně ve srovnání s ulcerózní kolitidou bez této diagnózy, u Crohnovy nemoci nebylo toto riziko potvrzeno (29, 36). Pokud je přítomen kolorektální karcinom v rodině, pak zvyšuje riziko výskytu KRK až 2,5krát ve srovnání s ISZ bez zátěže familiárního výskytu rakoviny tlustého střeva, navíc, pokud je v historii rodiny diagnostikován karcinom tračníku ve věku < 50 let, pak se zvyšuje relativní riziko dokonce až 9krát (37–39). Dalším faktorem, který vykazoval tendenci k mírnému zvýšení výskytu KRK, je diagnóza idiopatického střevního zánětu v dětství (4, 5). Také u Crohnovy nemoci se v původních studiích věk spojoval se zvýšeným výskytem KRK (40). Tyto výsledky však nebyly jednoznačně potvrzeny, dokonce některé práce naznačují, že KRK se může vyvinout spíše u pacientů s diagnózou ISZ ve starším věku (40, 41). Ukazuje se, že kouření snižuje riziko KRK u pacientů s ulcerózní kolitidou o 50%, ale u Crohnovy choroby zvyšuje riziko KRK až 4krát (42, 43). Tato skutečnost je dána nejspíše faktem, že nikotinismus působí na UC a CN odlišně. Je dobře známo, že kouření snižuje závažnost průběhu ulcerózní kolitidy, snížení počtu hospitalizací a potřebu steroidů či chirurgického zákroku. Naproti tomu, kouření zhoršuje průběh Crohnovy choroby, zvýšení počtu exacerbací s následnou potřebou kortikosteroidů (44–46).

Karcinogeneze kolorektálního karcinomu u ISZ

Z molekulárně genetického pohledu je kolorektální karcinom heterogenní onemocnění, kde se uplatňuje postupná akumulace mutací v široké škále genů, které vedou k přeměně normální sliznice tlustého střeva v nádorovou tkáň (47). Geny, které se vyskytují na počátku dráhy maligní přeměny u sporadického karcinomu, jsou tumor supresorový gen APC (adenomatous polyposis coli) a onkogen K-ras (Kirsten rat sarcoma). Tumor supresor APC bývá mutován u téměř poloviny sporadických nádorů kolorekta a mutace KRAS protoonkogenu jsou detekovány u 40–60% sporadických kolorektálních karcinomů. Posledním z genů účastnících se v karcinogenezi KRK je tumor supresorový gen TP53, který má zásadní funkci při regulaci buněčného cyklu. Karcinogeneze kolorektálního karcinomu se ubírá třemi definovanými směry, které vedou k maligní transformaci tkáně. Jedná se o strukturální změny chromozomů označované jako chromozomální nestabilita (CIN), dále eskalace počtu kopií opakujících se defektních sekvencí

DNA – tzv. mikrosatelitní nestabilita (MSI) a dokonce aberantní hypermetylace promotorových oblastí genů (CIMP). Přítomnost CIN většinou vylučuje možnost uplatnění MSI a naopak, nicméně není vyloučeno, že obě patologické dráhy se mohou prolínat (48). Původní práce se snažily ztotožňovat karcinom asociovaný s kolitidou (colitis-associated cancer – CAC) se sporadickým karcinomem, nicméně výsledky byly protichůdné (6, 49, 50). Sporadický karcinom kolorekta vzniká známou sekvencí adenom – karcinom a na počátku maligní transformace se v 80–85% nachází ztráta funkce APC genu a mutace TP53 se dostaví v pozdní fázi maligní přeměny. Karcinogeneze u rakoviny asociované s kolitidou se liší tím, že mutace genu TP53 nastupuje časně a ztráta funkce APC se dostavuje až v pozdní fázi karcinogeneze. Mutace TP53 jednoznačně koreluje s maligním potenciálem v tlustém střevě a je pravděpodobně klíčovým iniciátorem maligního zvratu u CAC a byla zde pozorována v 50% až 85% (6, 51), na rozdíl od toho, mutace v genech objevivších se u sporadického KRK, např. KRAS, byly méně časté v karcinomu asociovaném s kolitidou (6, 52). Všechny výše uvedené patologické cesty genových mutací se uplatňují nejen ve vzniku sporadického KRK, ale i na výskytu karcinomu tračníku u nemocných s ulcerózní kolitidou nebo Crohnovou extenzivní kolitidou. Rozdíl je pouze v časové následnosti genových mutací. To je důvodem, proč jsou dysplastická ložiska u ISZ velice rozmanitého charakteru od polypoidního vzhledu, přes multifokální léze s drobnými granulacemi, do ložisek v úrovni sliznice s nepatrně odlišným povrchem či barvou od okolní tkáně vedoucí k obtížné endoskopické detekci. Souhrnně se tato ložiska dříve nazývala DALM léze (Dysplasia Associated Lesion or Mass) (53, 54).

Protektivní faktory vedoucí ke snížení rizika výskytu KRK

Definitivním řešením v rámci prevence KRK u idiopatických střevních zánětů, konkrétně u ulcerózní kolitidy, by bylo provedení proktokolektomie. Tuto úvahu bychom mohli směřovat k extenzivnímu zánětu s trváním choroby přes 10 let, což není pochopitelně akceptováno jak pacienty, tak většinou odborníků. Aktuální doporučená strategie pro prevenci KRK je provádění pravidelných dispenzárních koloskopií u všech pacientů, počínaje 8–10 let po začátku onemocnění, a proktokolektomie by měla být vyhrazena jen pro pacienty s histologickým

nálezem dysplazie ve slizničních biopsiích (31). Tato strategie však nesnižuje maligní potenciál ve sliznici tlustého střeva, což vedlo k zamyšlení, zda některé léky nemohou působit preventivně a nemohly by zabránit neoplastickému procesu, v tomto případě hovoříme o chemoprevenci. Při absenci dlouhodobých prospektivních studií, které jsou náročné na provedení, se odborníci musí opírat o často kontroverzní výsledky retrospektivních studií. Tato část práce předkládá údaje týkající se efektu dispenzární koloskopie a různých potencionálních chemopreventivně působících medikamentů.

Dispenzární kolonoskopie

Studie prokázaly, že prospektivní dispenzární endoskopické sledování pacientů s ISZ snižuje pravděpodobnost výskytu KRK až o 60–80% (14, 43, 55, 56). Je uváděno, že procento 5letého přežití je vyšší u pacientů s UC, u kterých je diagnóza kolorektálního karcinomu stanovena v rámci pravidelného koloskopického sledování, než u těch pacientů, kteří se diagnostikují na základě symptomů mimo dispenzární program (56). Na rozdíl od těchto příznivých výsledků jiné studie poukázaly na nedostatky dispenzárního programu pacientů s ISZ. Historicky bylo doporučováno provádění četných necílených biopsií z postupných segmentů tlustého střeva k histologickému vyšetření sliznice a detekci potencionální dysplazie. Nicméně v současné době se ke znázornění povrchových struktur sliznice využívají moderní techniky ve smyslu high-resolution endoskopie a chromoendoskopie. Chromodiagnostika absorpčními barvivy indigokarminem či metylenovou modří je levná, bezpečná a relativně dobře proveditelná metoda. S rozvojem nových technologií a jejich větší dostupností začíná hrát důležitou roli i zobrazení pomocí NBI (narrow band imaging – zobrazení v polarizovaném světle), kdy je možné hodnotit mikrovaskulární struktury v mukóze (56–58). Používání chromodiagnostiky a NBI jsou metody, které umožní zlepšit záchyt časných neoplastických lézí a umožní odebrat cílenou (target) biopsii z podezřelého ložiska či jej bezpečně endoskopicky odstranit. Studie ověřující význam této metodiky potvrdila, že chromoendoskopie zvyšuje diagnostickou výtežnost v diagnostické neoplazie až 4,5x (59, 60). Recentní doporučení zdůrazňují časně zahájení dispenzárního programu dle rizikového profilu pacientů s ISZ, je tedy evidentní, že pravidelné

provádění endoskopického vyšetření tračníku se bude lišit u pacienta s proktitidou, extenzivní kolitidou nebo dokonce u ISZ se současnou diagnózou primární sklerozující cholangoitidy. Přesné načasování dispenzárních koloskopií u pacientů s ISZ není přesně stanoveno, nicméně je zmiňováno, že po 8–10 letech trvání střevního zánětu je nutné provést pankoloskopii a pak pacienty vyšetřovat endoskopicky za 1–3 roky dle klinického stavu a ostatních rizikových faktorů. Pacienti se současnou diagnózou PSC by měli podstupovat po vstupní dispenzární koloskopii endoskopické vyšetření tračníku každý následující rok. Současné trendy jednoznačně kladou důraz na přímou vizualizaci dysplastických lézí pomocí moderních technik (54, 61).

Chemoprevence

Chemoprevence se opírá o užívání látek, které vedou k prevenci nebo k redukci výskytu kolorektálního karcinomu u pacientů s idiopatickými střevními záněty (19, 62).

5-ASA: 5-aminosalicyláty jsou deriváty kyseliny acetylosalicylové a standardní terapií první linie u pacientů s mírnou až středně těžkou ulcerózní kolitidou. Zánět je známým nepříznivým faktorem pro zvýšené riziko výskytu KRK a 5-ASA vykazují důležité protizánětlivé a protikarcinogenní vlastnosti spolu s aspirinem a nesteroidními antiflogistiky. 5-ASA snižuje oxidační stres, inhibuje buněčnou proliferaci a podporuje apoptózu (63–65). Mnoho historických observačních studií ukázalo, že použití 5-ASA snižuje riziko KRK u pacientů s chronickou ulcerózní kolitidou. V recentně publikované práci se deklaruje, že užívání 5-ASA je spojené s významným protektivním efektem a snižuje riziko KRK (66). Bylo prokázáno, že 5-ASA vykazuje stejné chemopreventivní účinky i u Crohnovy nemoci (67). Nebyla definována optimální délka léčby 5-ASA u ulcerózní kolitidy nebo Crohnovy nemoci postihující tlusté střevo, nicméně se ukazuje, že v rámci chemoprevence by mohla být dostačující dávka > 1,2 g mesalazinu (4). Zlepšení adherence pacientů k užívání 5-ASA vede k udržení klinické i endoskopické remise, což se jeví jako racionální strategie v prevenci rakoviny tlustého střeva u ISZ pacientů (68). Celkově lze říci, že navzdory nedostatku dobré kvalitní prospektivní randomizované studie, existují důkazy, které podporují podávání 5-ASA v rámci chemoprevence CAC. Nicméně stále zůstává řada nezodpovězených otázek. Existuje jen málo údajů, ze kterých

by bylo možné stanovit jednoznačné doporučení pro načasování zahájení a délku trvání terapie ASA potřebné k dosažení výhod chemoprevence. Je stále nezodpovězené, zda tento účinek trvá i po ukončení léčby, na což by se měly zaměřit budoucí studie.

Imunomodulátory: Zánět je rizikovým faktorem pro rozvoj rakoviny tračníku u idiopatických střevních zánětů, tudíž slizniční hojení pomocí imunosupresiv nebo biologické terapie může teoreticky zabránit výskytu KRK. Stále není dostatek údajů o úloze imunosupresiv v roli chemoprevence KRK a výsledky jsou velmi rozporuplné (69). Ve studii Actise a kol. nedošlo k výskytu KRK u žádného pacienta s UC, kteří byli léčeni azathioprinem a sledováni po dobu 17 let sledování (70). Na druhou stranu ve třech retrospektivních studiích bylo zjištěno, že používání azathioprinu po dobu ≥ 6 měsíců nemělo žádný ochranný účinek (RR 1,12, 95% CI 0,26–4,17). I když se jednalo o studie retrospektivní a otázka vlivu imunosupresiv na snížení rizika KRK nebyla jejich hlavním cílem, ukázaly, že používání azathioprinu po dobu ≥ 6 měsíců nemělo žádný preventivní účinek na výskyt KRK (71–73). Nicméně současně bylo publikováno, že užívání imunosupresivní terapie nebo anti-TNF alfa preparátů je protektivní a vede ke snížení rizika výskytu KRK (74). Souvislost mezi užíváním thiopurinů s a/nebo 5-ASA preparáty a rizikem pokročilého nádorového onemocnění bylo zkoumáno ve velké skupině pacientů s ISZ. Autoři prokázali, že skupina pacientů na terapii thiopuriny byla spojena s výrazně nižším rizikem výskytu kolorektálního karcinomu, 5-ASA preparáty vykazovaly trend v preventivním účinku, nicméně výsledky nebyly statisticky významné (75). Zcela recentně byly prezentovány výsledky rozsáhlé studie, vycházející z CESAME observační kohorty, které však chemopreventivní úlohu azathioprinu nepotvrdily (66).

Kyselina ursodeoxycholová: Byla prokázána statisticky významná účinnost kyseliny ursodeoxycholové (UDCA) ve snížení rizika KRK u pacientů s primární sklerotizující cholangoitidou a idiopatickým střevním zánětem až o 74% ($p < 0,05$) (73). Tyto dříve publikované pozitivní výsledky svědčící o chemopreventivním účinku UDCA však nebyly zopakovány v novějších studiích. Nebyl zjištěn žádný rozdíl v riziku výskytu dysplazie nebo karcinomu, i když bylo prokázáno snížení úmrtnosti ve skupině pacientů užívajících UDCA (76). Novější studie naznačují, že doba tr-

vání léčby a dávka UDCA jsou důležitými faktory v efektu chemoprevence. Byly zkoumány účinky vysokých dávek UDCA (28–30 mg/kg/den) na výskyt kolorektálního karcinomu u 56 pacientů s UC a PSC v dlouhodobém sledování a prokázalo se, že pacienti, kteří dostávali vysoké dávky UDCA, měli významně vyšší riziko vzniku kolorektální neoplazie v průběhu studie, než ti, kteří dostávali placebo (77). V jiné studii, ve které pacienti užívali vysoké dávky UDCA (17 až 23 mg/kg/den), byla taktéž zjištěna podobná frekvence dysplazie nebo karcinomu po 5 letech u pacientů s UDCA ve srovnání s placebem (13% vs. 16%), žádný rozdíl nebyl také zjištěn ve výskytu dysplazie a v mortalitě po 5 letech i 10 letech sledování (78). Dosud zůstává role UDCA jako chemopreventivního léku kontroverzní, a to zejména při užívání vysokých dávek. Je zapotřebí většího množství randomizovaných prospektivních studií včetně těch, které porovnávají různá dávkování UDCA. Realizovat tyto studie bude však obtížné pro nízký počet pacientů s PSC s dosud neléčenou kolitidou.

Kyselina listová: V případě sporadického KRK jsou nízké hladiny folátů asociovány se zvýšeným rizikem rozvoje kolorektálního adenomu a karcinomu (79). Pacienti s ISZ mají trend k nízkým hladinám folátu v důsledku snížené střevní absorpce. Velmi recentní metaanalýza prokázala trend ke snížení rizika KRK u pacientů s ulcerózní kolitidou, kteří užívali kyselinu listovou (6, 80). Navzdory nedostatku zcela jasných důkazů podporujících rutinní užívání folátů, mnozí odborníci suplementaci kyseliny listové doporučují zejména u pacientů s dlouhotrvajícími idiopatickými záněty léčenými sulfasalazinem či imunosupresivy.

Statiny

Údaje z experimentu na myších ukazují, že statiny mohou mít ochranný vliv proti karcinogenezi, především pomocí indukce selektivní apoptózy rakovinných buněk (81). V populační studii se prokázalo, že terapie statiny byla spojena s mírným snížením výskytu KRK u non-ISZ populace, současně autoři shledali až 94% snížení rizika u subpopulace pacientů s ISZ. Nicméně rozsáhlá metaanalýza 18 studií o použití statinů v terapii hypercholesterolemie ukázala jen nepatrný přínos ve snížení rizika výskytu KRK v běžné populaci (82). Další výzkum přínosu užívání statinů v prevenci výskytu KRK u pacientů s idiopatickými střevními záněty je zapotřebí, aby potvrdil pozitivní výsledky prvotních experimentálních studií.

Závěr

Riziko kolorektálního karcinomu u pacientů s idiopatickými střevními záněty je vyšší oproti běžné populaci, i když recentní populační studie a metaanalýzy prokazují snížení výskytu rakoviny tlustého střeva u ISZ pacientů a dokonce se uvádí, že je srovnatelné s běžnou populací. Tento trend k poklesu incidence KRK naznačuje, že díky kvalitní dispenzarizaci je možné toto riziko významně redukovat. Stávající důkazy ukazují významný prospěch z endoskopického sledování vybraných pacientů s ISZ ve smyslu dispenzární kolonoskopie, která se zdá být efektivní strategií v prevenci rakoviny, i když není dosud stanoven jednoznačný postup v provádění dispenzárních kolonoskopií s biopsií u pacientů s ISZ. Akceptovanou strategií je provádění chromoendoskopie s cílenými biopsiemi. Existují úda-

je, které potvrzují vztah neléčeného chronicky aktivního střevního zánětu se zvýšeným rizikem KRK, což by mělo pacienty motivovat ke zvýšené adherenci k léčbě a lékaře vést k optimalizaci terapie idiopatických střevních zánětů s dosažením hluboké remise onemocnění. Navzdory nedostatku kvalitní prospektivní randomizované studie, existují důkazy, které podporují podávání 5-ASA v rámci chemoprevence CAC, prospěch ostatní medikace v prevenci rakoviny tračníku v terénu ISZ nebyl dosud dostatečně prokázán. Obě strategie, tedy chemoprevence a endoskopická dispenzarizace, se jeví potenciálně důležité ve snížení rizika karcinomu kolorekta u ulcerózní kolitidy či Crohnovy nemoci posti- hující tlusté střevo. Při absenci dlouhodobých prospektivních studií je další klinický výzkum velmi potřebný k získání evidence týkající se

správného postupu v prevenci KRK u idiopatic- kých střevních zánětů.

Zkratky

5-ASA – 5-aminosalicylová kyselina

AZA – azathioprine

CAC – colitis associated cancer

CN – Crohnova nemoc

DALM – Dysplasia Associated Lesion or Mass

KRK – kolorektální karcinom

NBI – narrow band imaging

PSC – primární sklerozující cholangitida

UC – ulcerózní kolitida

UDCA – kyselina ursodeoxycholová

Podpořeno projektem Ministerstva zdravot- nictví koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00669806 – FN Plzeň

LITERATURA

- Clevers H. Colon cancer – understanding how NSAIDs work. *N Engl J Med* 2006; 354: 761–763.
- Adami HO, Bretthauer M, Emilsson L, Hernan MA, Kalager M, Ludvigsson JF, Ekblom A. The continuing uncertainty about cancer risk in inflammatory bowel disease. *Gut* 2016; 65: 889–893.
- Canavan C, Abrams KR, Mayberry J. Meta-analysis: colo- rectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's di- sease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1097–1104.
- Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001; 48: 526–535.
- Jess T, Loftus EV, Jr., Velayos FS, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Smyrk TC, Schleck CD, Tremaine WJ, Melton LJ, III, Mun- kholm P, Sandborn WJ. Risk of intestinal cancer in inflamma- tory bowel disease: a population-based study from Olmsted county, Minnesota. *Gastroenterology* 2006; 130: 1039–1046.
- Anness V, Beaugerie L, Egan L, Biancone L, Bolling C, Bran- dts C, Dierickx D, Dummer R, Fiorino G, Gornet JM, Higgins P, Katsanos KH, Nissen L, Pellino G, Rogler G, Scaldaferrri F, Szy- manska E, Eliakim R. European Evidence-based Consensus: Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. *J Crohns Co- litis* 2015; 9: 945–965.
- Lakatos PL, Lakatos L. Challenges in calculating the risk for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis. *Clin Gas- troenterol Hepatol* 2012; 10: 1179–1180.
- Baars JE, Looman CW, Steyerberg EW, Beukers R, Tan AC, Weusten BL, Kuipers EJ, van der Woude CJ. The risk of in- flammatory bowel disease-related colorectal carcinoma is limited: results from a nationwide nested case-control stu- dy. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 319–328.
- Castano-Milla C, Chaparro M, Gisbert JP. Systematic re- view with meta-analysis: the declining risk of colorectal cancer in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 645–659.
- Jess T, Simonsen J, Jorgensen KT, Pedersen BV, Nielsen NM, Frisch M. Decreasing risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease over 30 years. *Gastroente- rology* 2012; 143: 375–381.
- Winther KV, Jess T, Langholz E, Munkholm P, Binder V. Long-term risk of cancer in ulcerative colitis: a population-based cohort study from Copenhagen County. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 1088–1095.
- Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal ca-

- ncer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepa- tol* 2012; 10: 639–645.
- Jess T, Gomborg M, Matzen P, Munkholm P, Sorensen TI. Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a me- ta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gas- troenterol* 2005; 100: 2724–2729.
- Friedman S, Rubin PH, Bodian C, Harpaz N, Present DH. Screening and surveillance colonoscopy in chronic Cro- hn's colitis: results of a surveillance program spanning 25 ye- ars. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 993–998.
- Basseri RJ, Basseri B, Vassilaki ME, Melmed GY, Ippoliti A, Vasiliauskas EA, Fleshner PR, Lechago J, Hu B, Berel D, Targan SR, Papadakis KA. Colorectal cancer screening and surveillan- ce in Crohn's colitis. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 824–829.
- Ording AG, Horvath-Puho E, Erichsen R, Long MD, Baron JA, Lash TL, Sorensen HT. Five-year mortality in colorectal ca- ncer patients with ulcerative colitis or Crohn's disease: a na- tionwide population-based cohort study. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 800–805.
- Kronberger IE, Graziadei IW, Vogel W. Small bowel ade- nocarcinoma in Crohn's disease: a case report and review of literature. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1317–1320.
- Šerclová Z, Ryska O, Bortlik M, Ďuricová D, Gürlich R, Lisý P, Ůr- halmi J, Kohout P, Prokopová L, Zbořil V, Douda T, Drastich P, No- votný A, Matějčková P, Mareš K, Šhonová O, Hrdlička L, Kožehová J, Stehlik J, Kasalický M, Kalvach J, Bronský J, Tomanová M, Liberda M, Falt P, Lukáš M. Doporučené postupy chirurgické léčby paci- entů s idiopatickými střevními záněty – Crohnova nemoc. *Gas- troenterologie a Hepatologie* 2015; 3: 223–238.
- Ali RA, Dooley C, Comber H, Newell J, Egan LJ. Clinical fea- tures, treatment, and survival of patients with colorectal ca- ncer with or without inflammatory bowel disease. *Clin Gas- troenterol Hepatol* 2011; 9: 584–589.
- Sebastian S, Hernandez V, Myrelid P, Kariv R, Tsianos E, Toruner M, Marti-Gallostra M, Spinelli A, van der Meulen-de Jong AE, Yuksel ES, Gasche C, Ardizzone S, Danese S. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: results of the 3rd ECCO patho- genesis scientific workshop (I). *J Crohns Colitis* 2014; 8: 5–18.
- Baars JE, Kuipers EJ, van HM, Nicolai JJ, Poen AC, van der Woude CJ. Age at diagnosis of inflammatory bowel disea- se influences early development of colorectal cancer in in- flammatory bowel disease patients: a nationwide, long-term survey. *J Gastroenterol* 2012; 47: 1308–1322.

- Watanabe T, Konishi T, Kishimoto J, Kotake K, Muto T, Sugihara K. Ulcerative colitis-associated colorectal can- cer shows a poorer survival than sporadic colorectal can- cer: a nationwide Japanese study. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 802–808.
- Peyrin-Biroulet L, Lepage C, Jooste V, Gueant JL, Faivre J, Bouvier AM. Colorectal cancer in inflammatory bowel disea- ses: a population-based study (1976–2008). *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 2247–2251.
- Jensen AB, Larsen M, Gislum M, Skriver MV, Jepsen P, Norgaard B, Sorensen HT. Survival after colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a nationwide population-ba- sed Danish study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1283–1287.
- Larsen M, Mose H, Gislum M, Skriver MV, Jepsen P, Norgard B, Sorensen HT. Survival after colorectal cancer in patients with Crohn's disease: A nationwide population-based Da- nish follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 163–167.
- Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative coli- tis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med* 1990; 323: 1228–1233.
- Katsanos KH, Tatsioni A, Pedersen N, Shuhaibar M, Ramirez VH, Politi P, Rombrechts E, Pierik M, Clofent J, Beltrami M, Bodini P, Freitas J, Mouzas I, Fornaciari G, Moum B, Lakatos PL, Vermeire S, Langholz E, Odes S, Morain CO, Stockbru- gger R, Munkholm P, Tsianos EV. Cancer in inflammatory bowel disease 15 years after diagnosis in a population-ba- sed European Collaborative follow-up study. *J Crohns Co- litis* 2011; 5: 430–442.
- Askling J, Dickman PW, Karlen P, Brostrom O, Lapidus A, Lofberg R, Ekblom A. Family history as a risk factor for colo- rectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroentero- logy* 2001; 120: 1356–1362.
- Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, Young HS, Blackstone MO. Increased risk of colorectal neoplasia in pa- tients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative coli- tis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 48–54.
- Breynaert C, Vermeire S, Rutgeerts P, Van AG. Dysplasia and colorectal cancer in inflammatory bowel disease: a re- sult of inflammation or an intrinsic risk? *Acta Gastroenterol Belg* 2008; 71: 367–372.
- Itzkowitz SH, Yio X. Inflammation and cancer IV. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the role of inflamma- tion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 287: G7–17.
- Rubin DT, Huo D, Kinnucan JA, Sedrak MS, McCullom

- NE, Bunnag AP, Raun-Royer EP, Cohen RD, Hanauer SB, Hart J, Turner JR. Inflammation is an independent risk factor for colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis: a case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1601–1608.
33. Gupta RB, Harpaz N, Itzkowitz S, Hossain S, Matula S, Kornbluth A, Bodian C, Ullman T. Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a cohort study. *Gastroenterology* 2007; 133: 1099–1105.
34. Averboukh F, Ziv Y, Kariv Y, Zmora O, Dotan I, Klausner JM, Rabau M, Tulchinsky H. Colorectal carcinoma in inflammatory bowel disease: a comparison between Crohn's and ulcerative colitis. *Colorectal Dis* 2011; 13: 1230–1235.
35. Kiran RP, Khoury W, Church JM, Lavery IC, Fazio VW, Remzi FH. 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.
36. Navaneethan U, Rai T, Venkatesh PG, Kiran RP. Primary sclerosing cholangitis and the risk of colon neoplasia in patients with Crohn's colitis. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2016; 4: 226–231.
37. Askling J, Dickman PW, Karlen P, Brostrom O, Lapidus A, Lofberg R, Ekblom A. Colorectal cancer rates among first-degree relatives of patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Lancet* 2001; 357: 262–266.
38. Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 942–951.
39. Potack J, Itzkowitz SH. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gut Liver* 2008; 2: 61–73.
40. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *Lancet* 1990; 336: 357–359.
41. Brackmann S, Andersen SN, Aamodt G, Langmark F, Clausen OP, Aadland E, Fausa O, Rydning A, Vatn MH. Relationship between clinical parameters and the colitis-colorectal cancer interval in a cohort of patients with colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 46–55.
42. Lennerz JK, van der Sloot KW, Le LP, Batten JM, Han JY, Fan KC, Siegel CA, Srivastava A, Park dY, Chen JH, Sands BE, Korzenik JR, Odze RD, Dias-Santagata D, Borger DR, Khalili H, lafrate AJ, Lauwers GY. Colorectal cancer in Crohn's colitis is comparable to sporadic colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2016; 31: 973–982.
43. Velayos FS, Loftus EV, Jr., Jess T, Harmsen WS, Bida J, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis: A case-control study. *Gastroenterology* 2006; 130: 1941–1949.
44. Beaugerie L, Massot N, Carbonnel F, Cattan S, Gendre JP, Cosnes J. Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2113–2116.
45. Bergeron V, Grondin V, Rajca S, Maubert MA, Pigneur B, Thomas G, Trugnan G, Beaugerie L, Cosnes J, Masliah J, Sokol H, Seksik P, Bachelet M. Current smoking differentially affects blood mononuclear cells from patients with Crohn's disease and ulcerative colitis: relevance to its adverse role in the disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1101–1111.
46. Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. *Gastroenterology* 2001; 120: 1093–1099.
47. Kral J, Slysokva J, Vodicka P, Spicak J. [Molecular Pathogenesis of Colorectal Cancer]. *Klin Onkol* 2016; 29: 419–427.
48. Markowitz SD, Bertagnoli MM. Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 2449–2460.
49. Fogt F, Zhuang Z, Poremba C, Dockhorn-Dwornczak B, Vortmeyer A. Comparison of p53 immunoreactivity with allelic loss of p53 in ulcerative colitis-associated dysplasia and carcinoma. *Oncol Rep* 1998; 5: 477–480.
50. Willenbucher RF, Zelman SJ, Ferrell LD, Moore DH, Waldman FM. Chromosomal alterations in ulcerative colitis-related neoplastic progression. *Gastroenterology* 1997; 113: 791–801.
51. Brentnall TA, Crispin DA, Rabinovitch PS, Haggitt RC, Rubin CE, Stevens AC, Burner GC. Mutations in the p53 gene: an early marker of neoplastic progression in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994; 107: 369–378.
52. Hoque AT, Hahn SA, Schutte M, Kern SE. DPC4 gene mutation in colitis associated neoplasia. *Gut* 1997; 40: 120–122.
53. Blackstone MO, Riddell RH, Rogers BH, Levin B. Dysplasia-associated lesion or mass (DALM) detected by colonoscopy in long-standing ulcerative colitis: an indication for colectomy. *Gastroenterology* 1981; 80: 366–374.
54. Farraye FA, Melmed GY, Lichtenstein GR, Kane SV. ACG Clinical Guideline: Preventive Care in Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 241–258.
55. Bernstein CN, Eliakim A, Fedail S, Fried M, Gearry R, Goh KL, Hamid S, Khan AG, Khalif I, Ng SC, Ouyang Q, Rey JF, Sood A, Steinwurz F, Watermeyer G, LeMair A. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Inflammatory Bowel Disease: Update August 2015. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: 803–818.
56. Long MD, Hutfless S, Kappelman MD, Khalili H, Kaplan GG, Bernstein CN, Colombel JF, Gower-Rousseau C, Herrinton L, Velayos F, Loftus EV, Jr., Nguyen GC, Ananthakrishnan AN, Sonnenberg A, Chan A, Sandler RS, Atreja A, Shah SA, Rothman KJ, Leleiko NS, Bright R, Boffetta P, Myers KD, Sands BE. Challenges in designing a national surveillance program for inflammatory bowel disease in the United States. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 398–415.
57. McGill SK, Evangelou E, Ioannidis JP, Soetikno RM, Kaltenbach T. Narrow band imaging to differentiate neoplastic and non-neoplastic colorectal polyps in real time: a meta-analysis of diagnostic operating characteristics. *Gut* 2013; 62: 1704–1713.
58. Watanabe T, Ajioka Y, Mitsuyama K, Watanabe K, Hanai H, Nakase H, Kunisaki R, Matsuda K, Iwakiri R, Hida N, Tanaka S, Takeuchi Y, Ohtsuka K, Murakami K, Kobayashi K, Iwao Y, Nagahori M, Iizuka B, Hata K, Igarashi M, Hirata I, Kudo SE, Matsumoto T, Ueno F, Watanabe G, Ikegami M, Ito Y, Oba K, Inoue E, Tomotsugu N, Takebayashi T, Sugihara K, Suzuki Y, Watanabe M, Hibi T. Comparison of Targeted vs Random Biopsies for Surveillance of Ulcerative Colitis-Associated Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2016; 151: 1122–1130.
59. Choi CH, Rutter MD, Askari A, Lee GH, Warusavitarne J, Moirghen M, Thomas-Gibson S, Saunders BP, Graham TA, Hart AL. Forty-Year Analysis of Colonoscopic Surveillance Program for Neoplasia in Ulcerative Colitis: An Updated Overview. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1022–1034.
60. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, Kamm MA, Williams CB, Forbes A. Most dysplasia in ulcerative colitis is visible at colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 334–339.
61. Tontini GE, Rath T, Pastorelli L, Vecchi M, Neumann H. Surveillance strategies for colitis-associated cancer: state of the art and future perspectives. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 1: 1–11.
62. Beaugerie L, Itzkowitz SH. Cancers Complicating Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med* 2015; 373: 195.
63. Munkholm P, Loftus EV, Jr., Reinacher-Schick A, Kornbluth A, Mittmann U, Esendal B. Prevention of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: value of screening and 5-aminosalicylates. *Digestion* 2006; 73: 11–19.
64. Nguyen GC, Gulamhusein A, Bernstein CN. 5-aminosalicylic acid is not protective against colorectal cancer in inflammatory bowel disease: a meta-analysis of non-referral populations. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1298–1304.
65. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, Rumbles S, Schofield G, Kamm MA, Williams CB, Price AB, Talbot IC, Forbes A. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2006; 130: 1030–1038.
66. Carrat F, Seksik P, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L, Beaugerie L. The effects of aminosalicylates or thiopurines on the risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 533–541.
67. Siegel CA, Sands BE. Risk factors for colorectal cancer in Crohn's colitis: a case-control study. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 491–496.
68. Kane S, Huo D, Aikens J, Hanauer S. Medication nonadherence and the outcomes of patients with quiescent ulcerative colitis. *Am J Med* 2003; 114: 39–43.
69. Actis GC, Pellicano R, David E, Sapino A. Azathioprine, mucosal healing in ulcerative colitis, and the chemoprevention of colitic cancer: a clinical-practice-based forecast. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2010; 9: 6–9.
70. Actis GC, Fadda M, Pellicano R, David E, Rizzetto M, Sapino A. The 17-year single-center experience with the use of azathioprine to maintain remission in ulcerative colitis. *Biomed Pharmacother* 2009; 63: 362–365.
71. Lashner BA, Heidenreich PA, Su GL, Kane SV, Hanauer SB. Effect of folate supplementation on the incidence of dysplasia and cancer in chronic ulcerative colitis. A case-control study. *Gastroenterology* 1989; 97: 255–259.
72. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, Rumbles S, Schofield G, Kamm M, Williams C, Price A, Talbot I, Forbes A. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2004; 126: 451–459.
73. Tung BY, Emond MJ, Haggitt RC, Bronner MP, Kimmey MB, Kowdley KV, Brentnall TA. Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Ann Intern Med* 2001; 134: 89–95.
74. Nyboe AN, Pasternak B, Basit S, Andersson M, Svanstrom H, Caspersen S, Munkholm P, Hviid A, Jess T. Association between tumor necrosis factor- α antagonists and risk of cancer in patients with inflammatory bowel disease. *JAMA* 2014; 311: 2406–2413.
75. van Schaik PD, van Oijen MG, Smeets HM, van der Heijden GJ, Siersema PD, Oldenburg B. Thiopurines prevent advanced colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2012; 61: 235–240.
76. Wolf JM, Rybicki LA, Lashner BA. The impact of ursodeoxycholic acid on cancer, dysplasia and mortality in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 783–788.
77. Eaton JE, Silveira MG, Pardi DS, Sinakos E, Kowdley KV, Luketic VA, Harrison ME, McCashland T, Befeler AS, Harnois D, Jorgensen R, Petz J, Lindor KD. High-dose ursodeoxycholic acid is associated with the development of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1638–1645.
78. Lindstrom L, Boberg KM, Wikman O, Friis-Liby I, Hultcrantz R, Prytz H, Sandberg-Gertzen H, Sangfelt P, Rydning A, Folvik G, Gangsoy-Kristiansen M, Danielsson A, Bergquist A. High dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis does not prevent colorectal neoplasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 451–457.
79. Itzkowitz SH. Cancer prevention in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31: 1133–1144.
80. Burr NE, Hull MA, Subramanian V. Folic Acid Supplementation May Reduce Colorectal Cancer Risk in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol* 2017; 51: 247–253.
81. Cho SJ, Kim JS, Kim JM, Lee JY, Jung HC, Song IS. Simvastatin induces apoptosis in human colon cancer cells and in tumor xenografts, and attenuates colitis-associated colon cancer in mice. *Int J Cancer* 2008; 123: 951–957.
82. Bonovas S, Filioussi K, Kloridellis CS, Sitaras NM. Statins and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 18 studies involving more than 1.5 million patients. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3462–3468.