

Pregledni prispevek/Review article

# KRONIČNE VNETNE ČREVESNE BOLEZNI IN RAK DEBELEGA ČREVEŠA IN DANKE

INFLAMMATORY BOWEL DISEASE AND COLORECTAL CANCER

*Andreja Ocepek, Pavel Skok*

Oddelek za gastroenterologijo in endoskopijo, Klinični oddelek za interno medicino, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska ul. 5, 2000 Maribor

Prispelo 2006-06-07, sprejeto 2006-08-16; ZDRAV VESTN 2006; 75: Suppl. II: 99-103

**Ključne besede** *kronične vnetne črevesne bolezni; Crohnova bolezen; ulcerozni kolitis; rak debelega črevesa in danke; genetski označevalci*

## Izvleček

**Izhodišča** *Rak debelega črevesa in danke je ena najpogostejših rakavih bolezni. Incidenca te vrste raka v razvitih deželah pa tudi v Sloveniji še vedno narašča. Znane so ogrožene skupine ljudi, ki pogosteje ali vedno zbolijo za to boleznijo. Mednje sodijo tudi bolniki s kronično vnetno črevesno boleznijo, ulceroznim kolitisom in Crohnovo boleznijo. Tveganje za raka je največje v skupini bolnikov z razširjenimi vnetnimi spremembami po sluznici debelega črevesa, poveča se po 8 do 10 letih bolezni ter s trajanjem bolezni narašča. Prekancerозна sprememba ni adenom kot pri drugih oblikah raka debelega črevesa in danke, temveč displastična, kronično vnetno spremenjena sluznica.*

**Zaključki** *Zelo verjetno je vloga genetskih dejavnikov pri razvoju raka v poteku kroničnih vnetnih črevesnih bolezni drugačna in spremenjena. Bolniki, ki imajo ob ugotovitvi raka že simptome bolezni, imajo slabšo napoved izida, zato je cilj preventivnih programov odkrivanje zgodnjih prekanceroznih sprememb. Uveljavljene presejalne metode temeljijo na sorazmerno pogostih in tako za bolnika kot preiskovalca obremenjujočih endoskopskih preiskavah, tudi koloskopijah. Določanje specifičnih označevalcev ali mutacij kandidatnih genov ter na podlagi genotipizacije oblikovana ocena tveganja za raka debelega črevesa in danke bi omogočile načrtovanje diagnostičnih postopkov pri najbolj ogroženih, olajšala napoved poteka in sledenje bolezni ter odločanje o najprimernejšem zdravljenju.*

**Key words** *inflammatory bowel disease; Crohn's disease; ulcerative colitis; colorectal cancer; genetic markers*

## Abstract

**Background** *Colorectal cancer is one of the most frequent cancers in developed countries and Slovenia, and the incidence is still rising. Groups of people with higher risk for colorectal cancer are well defined. Among them are patients with inflammatory bowel disease. The risk is highest in patients in whom whole large bowel is affected by inflammation, it rises after 8 to 10 years and increases with the duration of the disease. Precancerous lesion is a dysplastic, chronically inflamed mucosa and not an adenoma as in cases of sporadic colorectal carcinoma.*

---

### **Avtor za dopisovanje / Corresponding author:**

Andreja Ocepek, dr. med., specializantka interne medicine, Oddelek za gastroenterologijo in endoskopijo, Klinični oddelek za interno medicino, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska ul. 5, 2000 Maribor, e-mail: [andreja.ocepek@guest.arnes.si](mailto:andreja.ocepek@guest.arnes.si)

---

## Conclusions

*Many studies suggest that the influence of genetic factors differs between sporadic and inflammatory bowel disease related colorectal cancer. Symptomatic patients at the time of diagnosis have a much worse prognosis. The goal of prevention programmes is therefore discovering early precancerous lesions. Established screening protocols are based on relatively frequent colonoscopies which are inconvenient for the patient as well as the endoscopist. Use of specific genetic markers, mutations of candidate genes, as a screening method and a prognostic predictor could greatly lighten therapeutic decisions.*

## Uvod

Razumevanje etiologije in poteka različnih boleznih debelega črevesa in danke, tudi kroničnih vnetnih črevesnih boleznih ter raka debelega črevesa in danke, se je v zadnjih dvajsetih letih pomembno izboljšalo. K temu so pripomogli napredek temeljnih biomedicinskih znanosti, še zlasti na področju genetike in molekularne biologije, boljše razumevanje celičnih sprememb sluznice med vnetnim procesom ali procesom preobrazbe v polipasto ali maligno tkivo, tehnološki napredek endoskopskih instrumentov, uvedba video- in kromoendoskopije, minimalno invazivni endoskopski posegi na prebavni cevi ter izboljšani slikovni diagnostični postopki, kot so računalniška tomografija (CT), magnetnoresonančno slikanje (MRI) in pozitronska izsevna tomografija (PET). Sodobna spoznanja so omogočila razvoj in uporabo uspešnejših oblik lokalnega, sistemskega ali kombiniranega zdravljenja pri teh boleznih spodnje prebavne cevi, vključno z biološkimi zdravili in kemoprevenco v kontroliranih raziskavah, ter sledenje učinkov različnih oblik zdravljenja.

V Sloveniji je incidenca raka debelega črevesa in danke visoka, bolezen žal često ugotovimo v napredovali obliki, ko so možnosti in uspeh zdravljenja omejene. Po podatkih iz literature sodijo nekatere skupine bolnikov, tudi tisti s kroničnima oblikama vnetne bolezni črevesa, kot sta ulcerozni kolitis in Crohnova bolezen, med ogrožene za nastanek te oblike raka. Po podatkih Registra raka v Sloveniji teh napovedi za naše okolje v zadnjih desetletjih z izsledki ni bilo moč potrditi.

Namen prispevka je predstaviti nekatera sodobna spoznanja o etiologiji kroničnih vnetnih črevesnih boleznih in razmišljanja o mehanizmih, povezanih z nastankom raka debelega črevesa in danke pri teh bolnikih.

### Etiologija in patogeneza kroničnih vnetnih črevesnih boleznih

Med kronične vnetne črevesne bolezni (KVČB) uvrščamo dve obliki kroničnega vnetja črevesa: ulcerozni kolitis (UK) in Crohnova bolezen (CB). Za obema oblikama pogosteje obolevajo ljudje v mestnih okoljih, intelektualci, pogosteje belci, še prav posebej Židi (1). Med spoloma ni večjih razlik. Incidenca obeh boleznih v svetu stalno narašča, nekoliko hitreje incidenca CB, ki je okrog 5,6/100.000 letno. UK je pogostejši, letna povprečna incidenca v zahodni Evropi je 10,4/100.000 (1). Obe bolezni sta pogostejši v severnih državah Evrope, vendar se tam incidenca umirja, medtem ko v južnih krajih stalno narašča.

Za Slovenijo nimamo epidemioloških podatkov. Ferkolj in sod. so na podlagi poizvedbene ankete po zdravstvenih domovih ugotovili, da je bilo leta 1998 pri nas 1150 bolnikov s KVČB, 1100 odraslih in 50 otrok. Ocenjena prevalenca obeh boleznih je bila tako 50/100.000, kar nas uvršča na dno prevalence v Evropi (1). Za obema oblikama KVČB obolevajo vedno mlajši bolniki. Vrh pojavljanja UK je med 25. in 35. letom, pri CB pa se prvi vrh zbolewnosti pojavi med 15. in 25. letom starosti (1).

Etiologija obeh boleznih ostaja slabo pojasnjena. Incidenca se močno razlikuje med zemljepisnimi področji in različnimi prebivalci, kar nakazuje pomemben vpliv dejavnikov okolja na patogenezo KVČB. Preučevali so vpliv kajenja, uporabe nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAR) in oralne kontracepcije, prehranjevalnih navad, odstranitve slepiča ter okužbe z nekaterimi mikroorganizmi (virus ošpic, Mycobacterium paratuberculosis, Escherichia coli), ipd. (2-4). Na osnovi izsledkov jasnih sklepov ni bilo moč sprejeti.

Obstajajo nedvoumni dokazi, da so v patogenezi KVČB poleg dejavnikov okolja zelo pomembni genetski dejavniki. Yang in sod. so v svoji raziskavi, opravljeni med Židi in nežidovskim prebivalstvom, ugotovili visoko pojavnost obeh oblik KVČB med družinskimi člani (5). Neposredni sorodniki bolnika s CB imajo celo 13-krat večje tveganje, da bodo tudi sami zboleli, kot v primerjavi s kontrolno skupino (6). Raziskave na dvojčkih so pokazale višjo stopnjo koncordance KVČB med enojajčnimi dvojčki v primerjavi z dvojajčnimi dvojčki (7). Genetske značilnosti in povezava s KVČB je zapletena. Značilne so nepopolna izraznost genov, genetska raznolikost in številni dovzetnostni genski lokusi. Raziskave se osredotočajo na številne gene, katerih beljakovinski produkti sodelujejo v imunskem in vnetnem odgovoru organizma ali pa so del sluznične zaščite prebavne cevi. Mednje sodijo geni za HLA imunohistokompatibilni kompleks, tumor nekrotizirajoči faktor (TNF), antagonist interleukin-1 (IL-1) receptorja in drugi. S sistematično raziskavo človeškega genoma so bile najdene pomembne povezave:

- Crohnove bolezni in genskih lokusov na kromosomih 6, 14 in 16;
- ulceroznega kolitisa in genskega lokusa na kromosomu 12;
- kronične vnetne črevesne bolezni in genskega lokusa na kromosomu 3.

Odkrit je bil gen, katerega polimorfizem je jasno povezan s pojavom CB, poimenovali so ga CARD15/NOD2 (7-10).

## Rak debelega črevesa in danke

Rak debelega črevesa in danke (RDČD) je ena najpogostejših rakavih bolezní v razvitem svetu, incidenca je še vedno v porastu. Tudi v Sloveniji obolevnost in umrljivost zaradi te oblike raka naraščata. Pri moških je druga (13 %), pri ženskah pa tretja (10 %) najpogostejša rakava bolezen (11). V svetu in pri nas je RDČD drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi rakave bolezní (12, 13). Po podatkih študije EURO CARE - 3, ki je obravnavala 1.800.000 bolnikov, zbolelih v obdobju od 1990–1994 v 20 evropskih državah in regijah, je bilo relativno 5-letno preživetje v Sloveniji 38 % za raka debelega črevesa in 34,5 % za raka danke, kar je za 13 % pod evropskim povprečjem (14). Nedvomno so ti podatki zaskrbljujoči in opozarjajo na potrebnost sistemskih ukrepov pri obravnavi in zdravljenju teh bolnikov.

Žal so številni bolniki z RDČD dolgo brez kliničnih težav, zato bolezen odkrijemo šele v napredovali obliki (15). Okrog 86 % bolnikov z rakom debelega črevesa in 74 % bolnikov z rakom danke je odkritih v stadiju bolezní, ko se je rak razširil iz črevesne stene v bližnje bezgavke, ali v napredovali obliki (ko so prisotni že zasevki) (2). Odstotek relativnega 5-letnega preživetja pri takšnih bolnikih je bistveno slabši v primerjavi z bolniki, pri katerih je RDČD odkrit v lokalno omejeni obliki (16). Čeprav se preživetje bolnikov z rakom v zadnjem desetletju izboljšuje, kar pojasnjujemo z uspešnejšim odkrivanjem bolezní, je preživetje pri RDČD v Sloveniji v primerjavi s povprečnim preživetjem v evropskih državah slabše (15). Tako je 5-letno preživetje v deželah blagostanja okrog 50 %, v Sloveniji pa le 36 % (18).

Rakave bolezní so povečini posledica vpliva več dejavnikov. Neposrednega vzroka za nastanek RDČD ne poznamo, znani pa so nekateri dejavniki tveganja. Med poglavitne sodijo dednost, način življenja, vplivi okolja ter prehranjevalne navade. Pogosteje zbolevalo ljudje v večjih onesnaženjem, iz višjih socialno-ekonomskih slojev, ki imajo v prehrani večji delež maščob, govejega mesa in »praznih« ogljikovih hidratov ter manjši delež vlaknin, sadja in zelenjave (19). Danes so dobro znane ogrožene skupine ljudi, ki pogosteje ali vedno zbolijo za RDČD in jim je potrebno posvetiti ustrezno skrb (Razpr. 1).

## Naravni potek kroničnih vnetnih črevesnih bolezní

Pri večini bolnikov z UK poteka bolezen kronično z obdobji akutnih zagonov vnetja in remisij. Vnetne spremembe so lahko omejene le na danko, levi del debelega črevesa (levostranski kolitis) ali pa zajemajo debelo črevo v celotnem poteku, takrat govorimo o pankolitisu. Bolniki s pankolitisom imajo pogosteje težjo klinično sliko. Zaradi poteka bolezní je kakovost njihovega življenja pomembno okrnjena. Pri njih so pogostejši življenjski ogrožajoči akutni črevesni zapleti, kot so obilna krvavitev, toksična razširitev črevesa – toksični megakolon ali predrtje stene črevesa. Tudi tveganje za RDČD je pri teh bolnikih večje (2). Celokupna prevalenca RDČD je pri bolnikih z UK 3,7

Razpr. 1. *Skupine bolnikov s povečanim tveganjem za raka debelega črevesa in danke.*

Table 1. *Groups of patients with higher risk for colorectal cancer.*

Skupina s srednjim tveganjem Average risk group	Starost nad 50 let Age over 50 years
Skupina z visokim tveganjem High risk group	
Kronične vnetne črevesne bolezní Chronic inflammatory bowel disease	ulcerozni kolitis ulcerative colitis Crohnova bolezen Crohn's disease
Polipozni sindromi Polyp syndromes	družinska polipoza debelega črevesa familial large bowel polyposis Gardnerjev sindrom Gardner's syndrome Turcottov sindrom Turcott's syndrome Peutz-Jegherjev sindrom Peutz-Jegher's syndrome juvenilna polipoza juvenile polyposis
Družinski sindromi raka Familial cancer syndromes	hereditarni nepolipozni rak debelega črevesa hereditary nonpolyposis large bowel cancer karcinom debelega črevesa v družini familial colorectal cancer adenomi v družini adenomas in family
Prejšnje bolezní Former diseases	adenomi debelega črevesa large bowel adenomas rak debelega črevesa colorectal cancer rak dojke ali endometrija breast or endometrial carcinoma prejšnja radioterapija former radiotherapy

% (4). Tveganje za raka se pri pankolitisu začne po 8–10 letih bolezní in s časom trajanja bolezní narašča. Celokupna incidenca raka je pri bolnikih z UK po 10 letih bolezní med 0,8 in 1 % (2).

V poteku CB letom številnih akutnih zagonov bolezní pogosto sledijo daljša obdobja remisij. CB lahko prizadene katerikoli del prebavne cevi, od ust do zadnjika, za razliko od UK, ki je omejen le na debelo črevo in danko. Pri 41 % bolnikov so vnetne spremembe omejene na zadnji del tankega črevesa, ileum in debelo črevo. Pri skoraj 29 % bolnikov, predvsem pri mlajših od 20 let, je prizadeto tanko črevo in pri 30 % bolnikov je bolezen omejena samo na debelo črevo ali danko in zadnjik (20). Bolniki s prizadetostjo tankega črevesa imajo pogosteje obstruktivno obliko bolezní z zožitvami črevesa in ovirami prehoda vsebine črevesa. Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo debelega črevesa so pogostejši simptomi in znaki vnetja ali krvavitve. Drugi črevesni zapleti, kot so fistule in ognjoki se pojavijo pri 16–26 % bolnikov (2, 20, 21). Bolniki s CB imajo večje tveganje za razvoj RDČD. Gillen s sodelavci je leta 1995 na podlagi primerjalne raziskave (vrsta raziskave primer-kontrola) ugotovil, da je povečano tveganje za RDČD posledica razsežnosti in trajanja vnetja in ne oblike KVČB (8). Značilno večje je pri bolnikih s CB tudi tveganje za razvoj raka tankega črevesa in nekatere druge maligne bolezní, npr.

Hodgkinov in ne-Hodgkinov limfom ter ploščatocelični karcinom zadnjika (2, 22, 23).

## Posebnosti raka debelega črevesa in danke pri bolnikih s kronično vnetno črevesno boleznijo

RDČD je bolezen, ki se v 90 % pojavlja po 50. letu z vrhom zbolelosti v 60. letih (11). Bolniki s KVČB zboleajo za RDČD prej v primerjavi z bolniki s sporadično obliko raka, že med 40. in 50. letom. Podobno kot pri sporadični obliki raka je rak v poteku KVČB največkrat adenokarcinom, pogostejše pa so tudi druge oblike, npr. slabo diferencirani, anaplastični in mucinozni karcinom.

Rak vedno vznikne v predelih kronično vnetno spremenjene sluznice črevesa. Tako se pri UK najpogosteje pojavi v danki in esastem (sigmoidnem) črevesu, pri CB pa enako pogosto v levem in desnem delu debelega črevesa, lahko pa vznikne tudi v fistulah. Pri KVČB so pogostejši sinhroni tumorji, ko sočasno ugotovimo dva ali več tumorjev v različnih delih debelega črevesa.

Vzrok za povečano incidenco RDČD pri bolnikih s KVČB ni znan, zelo verjetno pa sta pomembna zlasti dva dejavnika:

- ponavljajoča se in razširjena vnetja sluznice črevesja in
- pomanjkanje ali neučinkovitost popravljalnih mehanizmov v mutageno spremenjeni črevesni sluznici.

Za razliko od sporadične oblike se rak pri KVČB razvije iz displazije na kronično vnetno spremenjenih delih črevesne sluznice, ne iz adenoma. Tudi vloga *protoonkogenov*, *tumorskih zaviralnih genov* ter drugih, t. i. *kandidatnih genov* je pri razvoju raka v poteku kroničnih vnetnih črevesnih boleznih spremenjena. Čeprav so v razvoj RDČD pri KVČB vpleteni podobni genetski mehanizmi in molekulske signalne poti kot pri sporadičnih primerih raka, je zaporedje mutacij genov različno (24). Mutacije in/ali izgubo heterozigotnosti za tumorski zaviralni gen p53 so dokazali v displastično spremenjeni sluznici pa tudi v sluznici, ki ne kaže znakov displazije. Pojavila se je zgodaj v poteku onkogeneze. Prav tako je bil zgodnji dogodek aktivacija *src protoonkogene*, ki pri UK ustreza stopnji displazije sluznice (25). Molekularnogenetske raziskave pri bolnikih z UK merijo na pomembnost izgube alela na dolgem kraku kromosoma 18, kjer se nahajata tumorski zaviralni gen DCC in gen DPC4. Rezultati raziskav o vpletenosti mutacij *APC gena*, *K-ras protoonkogene* in *gena p27* v karcinogenezo RDČD pri bolnikih s KVČB si nasprotujejo, prav tako podatki nakazujejo velik pomen dejavnikov in posrednikov vnetja (vnetne celice, citokini ...), kar odpira nove možnosti raziskav (22, 24–27).

## Preprečevanje raka pri bolnikih s kronično vnetno črevesno boleznijo

Spremenjena karcinogeneza RDČD v poteku KVČB govori za velik preventivni pomen dolgotrajnega

Razpr. 2. *Predlagani ukrepi sledenja in zdravljenja glede na histopatološki izvid (prirejeno po Koželj M., Gastroenterolog 1998).*

Table 2. *Recommended follow-up and therapy according to histopathological examination (adapted from Koželj M., Gastroenterolog 1998).*

Histopatološki izvid Histopathologic findings	Diagnostični in terapevtski ukrepi Diagnostic and therapeutic procedures
Ni znakov displazije Without dysplasia	redne kontrole regular controls
Displazija vprašljiva Questionable dysplasia	kontrola čez 3–6 mesecev control in 3–6 month
Blaga displazija v vzorcu normalne sluznice Mild dysplasia in normal epithelium specimen	kontrola čez 3–6 mesecev; če je izvid enak, je priporočeno kirurško zdravljenje control in 3–6 month; if histopathologic findings are the same, surgery is recommended
Blaga displazija v vzorcu spremenjene sluznice Mild dysplasia in diseased epithelium specimen	potrebno je kirurško zdravljenje surgery is necessary
Huda displazija Severe dysplasia	potrebno je kirurško zdravljenje surgery is necessary

zdravljenja s protivnetnimi zdravili. Z vzdrževalnim zdravljenjem KVČB najučinkoviteje zmanjšujemo vnetje in posledično pojav displazij sluznice ter tako dolgoročno delujemo ne le protivnetno, temveč tudi protitumorsko.

V sledenju bolnikov s KVČB je zelo pomembno zgodnje odkrivanje rakave rašče ali še bolj prekancerovnih sprememb na sluznici debelega črevesa. Klinični znaki, ki opozarjajo na RDČD so žal neznačilni, odvisni so od mesta tumorja, njegove velikosti, razširjenosti ter zapletov, ki jih tumor povzroča. Med najpogostejše simptome in znake sodijo bolečine v trebuhu, spremembe pri odvajanju blata (pogostost odvajanja, konsistenca blata), krvavitev iz črevesa in slabokrvnost. Vsi naštetni simptomi in znaki so podobni znakom akutnega zagona KVČB. Zato je pri teh bolnikih pomembno redno klinično sledenje in presejanje.

Na podlagi dosedanjih dognanj so se oblikovali preventivni programi različnih strokovnih združenj. Kot slovenske smernice so do leta 2002 veljala priporočila, objavljena v članku M. Koželja v Gastroenterologu leta 1998, kjer je bila priporočena prva koloskopija 8–10 let po začetku bolezni. Koloskopije naj bi nato ponavljali na dve leti, po 20 letih bolezni pa enkrat letno (28). V *Slovenski nacionalni klinični smernici*, oblikovani leta 2002, so podana jasna navodila za presejanje skupin posameznikov, ki sodijo med bolj ogrožene za razvoj RDČD, med katere sodijo tudi bolniki s KVČB (16). Po nacionalni klinični smernici naj bi pri bolnikih z 10 let trajajočim levostranskim kolitisom ali pankolitisom opravili koloskopijo s sluznično biopsijo vsaka tri leta. Preiskave bi morali opraviti letno, kadar je bolezen prisotna več kot 20 let ali ko je odkrita neopredeljena displazija. Koloskopija naj bi se izvajala vse do 70. leta ali do takrat, ko to dopušča telesno zdravje (16). Vedno poskušamo opraviti koloskopijo v obdobju remisije, ko je ocena displazije lažja. Ob vsaki preiskavi je potrebno opraviti številne biopsije makroskopsko spremenjene in normalne sluzni-

ce. Za 90-odstotno zanesljivost pri odkrivanju displazije naj bi bilo potrebnih vsaj 33 biopsij (25). Nadaljnje ukrepanje je odvisno od histopatološkega izvida (Razpr. 2).

Takšna oblika presejanja je za bolnika zahtevna, obremenjujoča in lahko povezana tudi z zapleti endoskopskih preiskav. Zahteva namreč pogoste koloskopije s številnimi biopsijami sluznice za odkritje bolnikov s povečanim tveganjem. Do sedaj še ni bilo objavljene raziskave, ki bi na podlagi zmanjšanja umrljivosti zaradi RDČD pri bolnikih z UK in CB potrdila upravičenost takšnih preventivnih programov. Tudi v naši prospektivni, kontrolirani študiji, ki je vključevala 60 bolnikov z vsaj 5 let trajajočo KVČB ob vključitvi, in 60 bolnikov z odstranjenimi adenomi debelega črevesa in danke z displazijo nizke in visoke stopnje, nismo potrdili povečanega tveganja za RDČD v 5-letnem obdobju sledenja. Tako v skupini bolnikov z 10 let trajajočo KVČB med sledenjem nismo ugotovili nobenega primera RDČD, s statistično pomembno razliko ( $p = 0,03$ ) pa je bil v skupini bolnikov z odstranjenimi adenomi debelega črevesa in danke v 12 % odkrit in kirurško zdravljen RDČD (29).

## Zaključki

V Sloveniji je incidenca RDČD v porastu. Žal bolezen pri mnogih bolnikih ugotovimo v napredovali obliki, ko so možnosti uspešnega zdravljenja, tudi kombiniranega, omejene. V skladu z veljavno doktrino obravnavanja bolnikov s povečanim tveganjem za RDČD pomeni v prihodnosti udejanjanje priporočil nacionalnih kliničnih smernic velik porast endoskopskih preiskav, zlasti koloskopij.

Kljub domnevno visoki ogroženosti za razvoj raka pri bolnikih s KVČB so primeri RDČD pri teh bolnikih redki, kar potrjuje tudi Register raka v Sloveniji. Avtorji so mnenja, da je potrebno vsaj del razlage poiskati v različno potekajoči karcinogenezi – spremenjenem zaporedju mutacij kandidatnih genov pri bolnikih s KVČB. Nedvomno bodo potrebne prospektivno zasnovane raziskave v našem okolju, da bo moč z dejstvi na izsledkih temelječe medicine podati zadovoljive odgovore in razlage.

## Literatura

- Ferkolj I. Epidemiologija kronične vnetne črevesne bolezni (KVČB). *Gastroenterolog* 1998; 2: 5–6.
- Andres PG, Friedman LS. Epidemiology and the natural course of inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases* 1999; 28: 255–81.
- Jereb J. Epidemiologija, etiologija in patogeneza kronične vnetne črevesne bolezni (KVČB). *Gastroenterolog* 1998; 2: 7–9.
- Marteau P. Inflammatory bowel disease. *Endoscopy* 2002; 34: 63–8.
- Yang H, McElree C, Roth MP, Shanahan F, Targan SR, Rotter JI. Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: Differences between Jews and non-Jews. *Gut* 1993; 34: 517.
- Peeters M, Nevens H, Baert F, et al. Familial aggregation in Crohn's disease: Increased age adjusted risk and concordance in clinical characteristics. *Gastroenterology* 1996; 111: 597.
- Duerr RH. Update on the genetics of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 358–67.
- Gillen CD, Walmsley RS, Prior P, Andrews HA, Allan RN. Ulcerative colitis and Crohn's disease: A comparison of the colorectal cancer risk in extensive colitis. *Gut* 1994; 35: 1590.
- Potočnik U, Cerar A, Jeruc J, Ferkolj I, Dean M, Glavač D. Molekularno diagnostični in napovedni označevalci pri kroničnih vnetjih črevesa. In: Luzar B, et al. ur. *Molekularna diagnostika v medicini – Zbornik predavanj*. Ljubljana: Littera Picta; 2005. p. 221–30.
- Bonen DK, Cho JH. The genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2003; 124: 521–36.
- Incidenca raka v Sloveniji 2000. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo, 2003.
- Incidenca raka v Sloveniji 2001. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo, 2004.
- Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from twenty-five cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999; 83: 18–29.
- Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A, Estève J, Sant M, Storm H, et al. Eurocare-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20<sup>th</sup> century. *Ann of Oncol* 2003; 14 Suppl 5: 128–49.
- Rhodes JM. Colorectal cancer screening in the UK: Joint position statement by the British Society of Gastroenterology, the Royal College of Physicians, and the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. *Gut* 2000; 46: 746–8.
- Markovič S, Repše S, Heijnen S. Obvladovanje kolorektalnega karcinoma. Nacionalna klinična smernica. Projekt razvoja sistema upravljanja zdravstvenega varstva. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje; 2002.
- Pompe-Kirn V, Golouh R, Lindtner J, Primic-Žakelj M, Ravnihar B, eds. Incidenca raka v Sloveniji 2000. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo, 2003.
- Štabuc B, Zakotnik B, Markovič S, Repše S, Benulič T, Golouh R. Adjuvantno zdravljenje bolnikov z operabilnim rakom debelega črevesa. Ljubljana: Onkološki inštitut; 1992.
- Freed N. Colorectal carcinoma: Epidemiology and risk factors. *Journal of AOA* 1984; 84: 269–75.
- Farmer RG, Whelan G, Fazio VW. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1985; 88: 1818.
- Polito JM, Childs B, Mellits ED, Tokayer AZ, Harris ML, Bayless TM. Crohn's disease: influence of age at diagnosis on site and clinical type of disease. *Gastroenterology* 1996; 111: 580.
- Pohl C, Hombach A, Kruijs W. Chronic inflammatory bowel disease and cancer. *Hepato-gastroenterology* 2000; 47: 57–70.
- Senay E, Sachar DB, Keohane M, Greenstein AJ. Small bowel carcinoma in Crohn's disease. Distinguishing features and risk factors. *Cancer* 1989; 63: 360–3.
- Itzkowitz S. Colon carcinogenesis in inflammatory bowel disease. Applying molecular genetics to clinical practice. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36 Suppl 1: 70–4.
- Peppercorn MA, Odze RD. Colorectal cancer surveillance in inflammatory bowel disease. *UpToDate* 2002; 10(1).
- Murthy S, Flanagan A, Clearfield H. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: molecular and clinical features. *Gastroenterol Clin N Am* 2002; 31: 551–64.
- Borchers R, Heinzlmann M, Zahn R, Witter K, Martin K, Loeschke K, et al. K-ras mutations in sera of patients with colorectal neoplasias and long-standing inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 715–8.
- Koželj M. Kronična vnetna črevesna bolezen in kolorektalni karcinom. *Gastroenterolog* 1998; 2: 39–40.
- Skok P, Ocepek A. The risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease. In: *Knjiga sažetaka*. Zagreb: Hrvatsko gastroenterološko društvo, 2006: 17.