

**Медицински университет – София**  
**Медицински факултет**  
**Катедра по Гастроентерология**  
**УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“**

Дисертационен труд на тема  
**Профилактика на колоректалния рак при пациенти с  
възпалителни чревни заболявания**

По област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт,  
професионално направление 7.1 Медицина,  
научна специалност: „Гастроентерология“  
за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“

Докторант: д-р Христо Янков Вълков  
Научен ръководител: проф. д-р Пламен Иванов Пенчев, дм.

София  
2023

## Съдържание

|                                                                                                          |                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| <b>1. Съкращения.....</b>                                                                                | <b>стр. 6</b>  |
| <b>2. Въведение.....</b>                                                                                 | <b>стр. 9</b>  |
| <b>3. Литературен обзор.....</b>                                                                         | <b>стр. 11</b> |
| <b>3.1 Кратки исторически данни.....</b>                                                                 | <b>стр. 11</b> |
| <b>3.2 Литературни данни за КРК при пациенти с ХВЧЗ в България.....</b>                                  | <b>стр. 11</b> |
| <b>3.3 Оценка на честотата и риска за развитие на КРК при пациенти с ХВЧЗ</b><br><b>.....</b>            | <b>стр. 14</b> |
| <b>3.4 Етиопатогенеза на колит-асоциирания колоректален карцином.....</b>                                | <b>стр. 16</b> |
| 3.4.1 Ролята на хроничното възпаление.....                                                               | стр. 16        |
| 3.4.2 Ролята на бактериите в развитието на колит-асоциирания КРК.....                                    | стр. 18        |
| 3.4.3 Молекулярен път на развитие на колит-асоциирания КРК и различията му<br>от спорадичния КРК.....    | стр. 19        |
| <b>3.5 Ролята на MicroRNA-21 и MicroRNA-31 за развитието на КРК при</b><br><b>пациентите с ХВЧЗ.....</b> | <b>стр. 21</b> |
| <b>3.6 Рискови фактори за развитие на КРК при ХВЧЗ.....</b>                                              | <b>стр. 24</b> |
| 3.6.1 Пол.....                                                                                           | стр. 24        |
| 3.6.2 Възраст на диагностициране на ХВЧЗ.....                                                            | стр. 24        |
| 3.6.3 Давност на ХВЧЗ.....                                                                               | стр. 25        |
| 3.6.4 Тежест на възпалението на ХВЧЗ.....                                                                | стр. 25        |
| 3.6.5 Разпространение на възпалението.....                                                               | стр. 26        |
| 3.6.6 Псевдополипи.....                                                                                  | стр. 26        |
| 3.6.7 Първичен склерозиращ холангит.....                                                                 | стр. 27        |
| 3.6.8 Фамилна обремененост за КРК.....                                                                   | стр. 29        |
| 3.6.9 Backwash ileitis.....                                                                              | стр. 29        |
| 3.6.10 Тютюнопушене.....                                                                                 | стр. 29        |
| 3.6.11 Стриktури.....                                                                                    | стр. 29        |
| <b>3.7 Клинични и хистоморфологични характеристики на КРК при пациенти с</b><br><b>ХВЧЗ.....</b>         | <b>стр. 30</b> |
| 3.7.1 Възраст на диагностициране.....                                                                    | стр. 30        |
| 3.7.2 Степен на диференциация и хистоморфологични особености.....                                        | стр. 31        |
| 3.7.3 Стадий на диагностициране.....                                                                     | стр. 31        |
| 3.7.4 Особенности при провеждане на хирургично лечение.....                                              | стр. 31        |

|                                                                                                                                                  |                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| <b>3.8. Колоректална дисплазия при ХВЧЗ.....</b>                                                                                                 | <b>стр. 32</b> |
| <b>3.9. Ролята на аденомите като преканцерозни лезии за КРК при ХВЧЗ.....</b>                                                                    | <b>стр. 33</b> |
| <b>3.10. Ролята на сератните лезии като преканцерозни лезии за КРК при ХВЧЗ.....</b>                                                             | <b>стр. 35</b> |
| <b>3.11. Скрининг и проследяване за КРК при пациенти с ХВЧЗ.....</b>                                                                             | <b>стр. 36</b> |
| 3.11.1 Инициране на скрининг за КРК и интервали на проследяване.....                                                                             | стр. 36        |
| 3.11.2 Влияние на COVID-19 пандемията върху скрининга и проследяването за КРК.....                                                               | стр. 38        |
| 3.11.3 Способи за оптимално провеждане на скрининг и проследяване на КРК при ХВЧЗ.....                                                           | стр. 38        |
| 3.11.4 Хромоендоскопията като метод за провеждане на скрининг и проследяване за КРК при пациенти с ХВЧЗ.....                                     | стр. 39        |
| 3.11.4.1 Хромоендоскопия с багрила.....                                                                                                          | стр. 40        |
| 3.11.4.2 NBI като метод за виртуална хромоендоскопия.....                                                                                        | стр. 41        |
| <b>3.12. Random биопсии за откриване на колоректална дисплазия при пациенти с ХВЧЗ.....</b>                                                      | <b>стр. 42</b> |
| <b>3.13. Ендоскопска класификация на колоректалната дисплазия при ХВЧЗ... стр.43</b>                                                             |                |
| 3.13.1 Kudo класификацията за характеризиране на колоректални лезии при пациенти с ХВЧЗ.....                                                     | стр. 44        |
| 3.13.2 JNET класификацията за характеризиране на колоректални лезии при пациенти с ХВЧЗ.....                                                     | стр. 46        |
| 3.13.3 Frankfurt Advanced Chromoendoscopic IBD Lesions (FACILE) класификацията за характеризиране на колоректални лезии при пациенти с ХВЧЗ..... | стр. 47        |
| <b>3.14. Ендоскопско лечение на колоректалните диспластични лезии при ХВЧЗ. стр.47</b>                                                           |                |
| <b>3.15. Първична превенция (химиопрофилактика) срещу развитието на КРК при пациенти с ХВЧЗ.....</b>                                             | <b>стр. 49</b> |
| <b>4. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....</b>                                                                                                                      | <b>стр. 55</b> |
| <b>5. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ.....</b>                                                                                                                | <b>стр. 57</b> |
| 5.1 Ретроспективното проучване за периода 01.01.2012 - 31.12.2020.....                                                                           | стр. 57        |
| 5.2 Употребата на дигиталната платформа UR-CARE за отдиференциране на пациенти с ХВЧЗ и повишен риск от КРК.....                                 | стр. 62        |
| 5.3 Ендоскопски скрининг и проследяване за КРК при пациенти с ХВЧЗ.....                                                                          | стр. 64        |

|                                                                                                                                                             |                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 5.4 MiR-21 и MiR-31 като неинвазивни маркери за отдиференциране на пациенти с ХВЧЗ и дебелочревно засягане от такива с КРК без съпътстващо ХВЧЗ.....        | стр. 69         |
| 5.5 Статистически методи/ анализи и програми, използвани в дисертационния труд.....                                                                         | стр. 75         |
| <b>6. РЕЗУЛТАТИ.....</b>                                                                                                                                    | <b>стр. 78</b>  |
| <b>6.1 Ретроспективното проучване за периода 01.01.2012 - 31.12.2020.....</b>                                                                               | <b>стр. 78</b>  |
| 6.1.1 Демографски и клинични характеристики на всички включени в ретроспективното проучването пациенти с ХВЧЗ със засягане на ректум и/или колон.....       | стр. 78         |
| 6.1.2 Колоректална дисплазия при пациенти с ХВЧЗ и засягане на ректум и/или колон.....                                                                      | стр. 93         |
| 6.1.3 КРК при пациенти с ХВЧЗ и засягане на ректум и/или колон.....                                                                                         | стр. 116        |
| 6.1.4 Първичен склерозиращ холангит като рисков фактор за дисплазия и КРК.....                                                                              | стр. 120        |
| 6.1.5 Фиброколоноскопиите като златен стандарт за откриване на дисплазия и КРК при ХВЧЗ.....                                                                | стр. 122        |
| 6.1.6 Диагноза на КРК преди диагностицирането на ХВЧЗ.....                                                                                                  | стр. 126        |
| <b>6.2 Употребата на дигиталната платформа UR-CARE за отдиференциране на пациенти с ХВЧЗ и повишен риск от КРК.....</b>                                     | <b>стр. 128</b> |
| <b>6.3 Ендоскопски скрининг и проследяване за КРК при пациенти с ХВЧЗ.....</b>                                                                              | <b>стр. 134</b> |
| <b>6.4 MiR-21 и MiR-31 като неинвазивни маркери за отдиференциране на пациенти с ХВЧЗ и дебелочревно засягане от такива с КРК без съпътстващо ХВЧЗ.....</b> | <b>стр. 141</b> |
| <b>7. ОБСЪЖДАНЕ.....</b>                                                                                                                                    | <b>стр.165</b>  |
| <b>7.1 Ретроспективното проучване за периода 01.01.2012 - 31.12.2020.....</b>                                                                               | <b>стр. 165</b> |
| 7.1.1 Общи данни.....                                                                                                                                       | стр. 165        |
| 7.1.2 Значението на аденомите и сератните полипи с дисплазия при пациенти с ХВЧЗ със засягане на ректум и/или колон като преканцерозни лезии за КРК.....    | стр. 166        |
| 7.1.3 КРК при пациенти с ХВЧЗ и засягане на ректум и/или колон.....                                                                                         | стр. 175        |
| 7.1.4 ПСХ като рисков фактор за дисплазия и КРК при пациенти с ХВЧЗ и засягане на ректум и/или колон.....                                                   | стр. 181        |

|       |                                                                                                                                                |          |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 7.1.5 | Фиброколоноскопиите като златен стандарт за откриване на дисплазия и КРК при ХВЧЗ.....                                                         | стр. 183 |
| 7.1.6 | Диагноза на КРК преди диагностицирането на ХВЧЗ.....                                                                                           | стр. 184 |
| 7.2   | Употребата на дигиталната платформа UR-CARE за отдиференциране на пациенти с ХВЧЗ и повишен риск от КРК.....                                   | стр. 186 |
| 7.3   | Ендоскопски скрининг и проследяване за КРК при пациенти с ХВЧЗ.....                                                                            | стр. 188 |
| 7.4   | MiR-21 и MiR-31 като неинвазивни маркери за отдиференциране на пациенти с ХВЧЗ с дебелочревно засягане от такива с КРК без съпътстващо ХВЧЗ... | стр. 195 |
| 8.    | ИЗВОДИ.....                                                                                                                                    | стр. 201 |
| 9.    | ПРИНОСИ.....                                                                                                                                   | стр. 203 |
| 10.   | Публикации, национални и международни участия на конгреси и научни конференции във връзка с дисертацията.....                                  | стр. 205 |
| 11.   | Одобрени научни проекти във връзка с дисертационния труд..                                                                                     | стр. 207 |
| 12.   | ПРИЗНАТЕЛНОСТ.....                                                                                                                             | стр. 208 |
| 13.   | ПРИЛОЖЕНИЕ.....                                                                                                                                | стр. 209 |
| 14.   | БИБЛИОГРАФИЯ.....                                                                                                                              | стр. 219 |

## 1. Съкращения

### На кирилица:

БК - болест на Крон

ГИТ - гастроинтестинален тракт

ДНК - дезоксирибонуклеинова киселина

кДНК - комплементарна ДНК

КП - клинична пътека

КРК - колоректален карцином

микроРНКи - микрорибонуклеинови киселини

МК- микроскопски колит

МКБ - международна класификация на болестите

НСПВС - нестероидни противовъзпалителни средства

ПИП – пост - инфламаторна полипоза

ПП - псевдополип

ПСХ - първичен склерозиращ холангит

СЗО- Световната здравна организация

УК - улцерозен колит

ФКС – фиброколоноскопия

ХВЧЗ - хронични възпалителни чревни заболявания

### На латиница:

5 - ASA – 5 - aminosalicylates

AA – Acetic acid

Ad - Adenomas

AGA - American Gastroenterological Association

AMACR - Alpha-methylacyl-CoA racemase

APC - Adenomatous Polyposis Coli

AZA - Azathioprine

BCL-2 – B - cell lymphoma 2

BWI - Backwash ileitis

CART - Classification And Regression Tree

CDAI - Crohn's Disease Activity Index

CDKN - Cyclin-dependent kinase inhibitor

CE – Chromoendoscopy  
CIMP - CpG island methylator phenotype  
CIN - Chromosomal instability  
CNF - Cytotoxic necrotizing factor  
COVID-19 - Coronavirus Disease 2019  
COX - Cyclooxygenase  
DALM – Dysplasia – associated lesion or mass  
DCE – Dye – based chromoendoscopy  
ECCO - European Crohn’s and Colitis Organisation  
EGFR - Epidermal growth factor receptor  
EMR - Endoscopic mucosal resection  
ESD - Endoscopic submucosal dissection  
ESGE - European Society of Gastrointestinal Endoscopy  
FACILE - Frankfurt Advanced Chromoendoscopic IBD Lesions  
FAP - Familial adenomatous polyposis  
FDR – First - degree relative  
FGF19 - Fibroblast growth factor - 19  
HD-WLE - High Definition White Light Endoscopy  
HGD – High - grade dysplasia  
HP - Hyperplastic polyp  
HR - Hazard ratio  
IBD - U - Inflammatory bowel disease unclassified  
IDH1 - Isocitrate Dehydrogenase 1  
IL - Interleukin  
JAK - Janus kinase  
JNET - Japan NBI Expert Team  
LGD - Low grade dysplasia  
MCA - Multiple correspondence analysis (MCA)  
MicroRNAs; miRNAs; miRs – Micro – ribonucleic acids  
MLH1- MutL homolog 1  
MSH2 - MutS Homolog 2  
MSI - Microsatellite instability  
NBI- Narrow - band imaging

NF- $\kappa$ B – Nuclear factor- $\kappa$ B

NICE - NBI International Colorectal Endoscopic

NPV - Negative predictive value

OR - Odds ratio

PGE2 - Prostaglandin E2

PIPs - Post-inflammatory polyps

PP - Pseudopolyp

PPAR- $\gamma$  - Peroxisome proliferator - activated receptor gamma

PPV- Positive predictive value

ROC - Receiver Operating Characteristic

RR – Relative risk

RT-qPCR - Reverse transcription quantitative real-time PCR

SCENIC - International Consensus Statement on Surveillance and Management of Dysplasia in Inflammatory Bowel Disease

SDR – Second - degree relative

SEC - Serrated epithelial change

SIR - Standardized incidence ratio

SP – Serrated polyp

SSL - Sessile serrated lesion

SSLD - Sessile serrated lesion with dysplasia

STAT - Signal transducer and activator of transcription

TLRs - Toll-like receptors

TNF-R - Tumor necrosis factor receptor

TNF- $\alpha$  - Tumour necrosis factor  $\alpha$

TSA - Traditional serrated adenoma

UDCA - Ursodeoxycholic acid

UR - CARE - United Registries for Clinical Assessment and Research

VCE - Virtual chromoendoscopy

VEGF - Vascular endothelial growth factor

## 2. Въведение

*Въпреки неимоверните усилия на цялата медицинската общност хроничните възпалителни чревни заболявания (ХВЧЗ) и към момента представляват своеобразна загадка по отношение на техните етиопатогенетични механизми на възникване. Невъзможността да се изяснят напълно сложните и комплексни пътища за зараждането на улцерозния колит (УК) и болестта на Крон (БК) загатва за дългия и труден път, който предстои да изминем до откриването на ключа за тяхното напълно разгадаване. Възходът в честотата на ХВЧЗ, липсата към момента на дефинитивно лечение и влошеното качество на живот на пациентите изправят пред изключително изпитание цялата медицинска общност. Основна движеща сила за медиците е възможността за осигуряване на пълноценен живот на пациентите с УК и БК, което е пряко свързано и с предотвратяването на всички потенциални усложнения, които могат да се наблюдават при тези болни.*

*Колоректалният карцином (КРК) представлява едно от най-тежките възможни усложнения при ХВЧЗ. Недвусмислена е огромната социална значимост на това онкологично заболяване сред населението. Като част от общата популация, пациентите с ХВЧЗ могат да развият КРК по добре изучените патогенетични механизми, но колоректалното възпаление при тях се явява един допълнителен рисков фактор за развитието на това малигнено заболяване. Глобално нарастващата честота на КРК на фона на покачващия се брой новодиагностицирани пациенти с УК и БК затвърждава едновременно актуалността и важността на тематиката. КРК е крайният резултат от един многостъпателен процес, а очертаването на УК и дебелочревната БК като високо рискови за КРК подчертава необходимостта от провеждането при тези болестни единици на стриктна вторична и по възможност първична превенция. КРК представлява само един щрих в многоцветната картина от потенциални усложнения при ХВЧЗ, но проблемът за дебелочревната неоплазия при УК и БК продължава да бъде обект на задълбочени проучвания и да поддържа нестихващ интерес.*

*В широк план настоящият дисертационен труд съчетава ретроспективни и проспективни анализи. Основен промотор на докторантската дейност е задълбоченото и подробно илюстриране на клиничните, ендоскопските и хистоморфологичните особености на КРК и неговите преканцерозни лезии при пациенти с ХВЧЗ и колоректално засягане. Детерминирането на рисковите фактори и*

*влиятието на терапевтичните подходи в развитието на дебелочревната неоплазия при ХВЧЗ с колоректално засягане представляват още един мотив за изготвянето на този научен труд. Възможността за препокриващата се клинична картина поставя друга фундаментална цел на дисертационния труд, а именно опит да се открият неинвазивни маркери за отдиференциране на ХВЧЗ с колоректално засягане от пациенти с доказан КРК без съпътстващ УК или БК. Отредено е и подобаващо място на хромоендоскопията с багрила като златен стандарт за скрининг и проследяване на КРК при пациентите с ХВЧЗ. Въпреки че представлява своеобразна капка в океана от научни данни, дисертационният труд се подчинява и на идеалистичната идея за създаването на национален регистър за пациенти с ХВЧЗ. Потенциалните ползи от такъв национален опис на болните с УК и БК е безспорен и ще хвърли светлина върху цялостния лик на тези пациенти. На фона на това обаче ще ни позволи и още по-стриктно проследяване на ХВЧЗ за КРК.*

### 3. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

#### 3.1. Кратки исторически данни

През 1859 година в Лондон Samuel Wilks за пръв път използва термина УК при починал пациент с установени при аутопсия трансмурално възпаление на дебелото черво и засягане на терминален илеум или с промени съпоставими с тогава все още непознатата БК [1]. Едва през 1875 година Мохоп и Wilks описват клиничен случай на болен с реален УК [2]. Burrill Crohn и Herman Rosenberg през 1925 година са първите, които описват случай на пациент с УК и аденокарцином на ректума [3]. Три години по-късно Vargen описва първата серия от пациенти с УК и КРК [4]. През 1932 година на фона на все повече повишаващата се честота на болни с УК Crohn въвежда термина „регионален илеит“ [5]. Едва през 1948 година, Warren и Sommers публикуват случай на пациент с тънкочревна локализация на БК и муцинозен аденокарцином на колон асценденс [6]. Концепцията за необходимостта от ендоскопското проследяване за КРК при пациентите с УК се заражда през 1967 година в болница St. Mark's Hospital в Лондон [7]. От друга страна, техниката за приложение на хромоендоскопия с багрила (DCE) в колона за пръв път е описана от Tada през 1976 [8]. Далеч по-късно през 1990 година започва анализирането на генетичните мутации при колит-асоциирания КРК [9]. 2015 година се явява ключова, като са публикувани препоръките за проследяване и лечение на дисплазията при пациентите с ХВЧЗ на SCENIC (International Consensus Statement on Surveillance and Management of Dysplasia in Inflammatory Bowel Disease) [10]. В тези препоръки се обобщават голяма база от данни и се променят някои основни парадигми в тази област, като се предлага и една ревизирана категоризация на дисплазията при ХВЧЗ [10].

#### 3.2 Литературни данни за КРК при пациенти с ХВЧЗ в България

В България единични са авторите, които дискутират връзката между КРК и ХВЧЗ. Най-голямото проучване по тематиката вероятно е проведено от Кадиян и съавтори, осъществено в Гастроентерологичния диспансер на Катедрата по гастроентерология при Научен институт по гастроентерология [1]. Още през 1991 година екипът публикува голямо ретроспективно проучване, изследващо честотата на КРК при болни с УК. Колективът проследява 403 болни с УК (207 жени и 196 мъже) за периода 1971-1989 година, като ендоскопски и оперативно се потвърждава КРК при 10 от тях (2.5%). Средната възраст за жените с УК и КРК е 35.6 години, а при мъжете е 40.2. 12.4 години е средната продължителност на УК до диагностицирането на КРК, като най-

продължителният срок е 22 години, а най-късият - 1 година. КРК е най-често локализиран в левия колон (при 8 от болните), като превалиращо аденокарциномите са умерено до недиференцирани. Оперативно лечение е осъществено при 9 болни, като един от тях е опериран по спешност с клиниката на илеус. Пет от пациентите умират до шестата година след операцията. Колективът от статията затвърждава данните от литературата, като установява, че продължителността на УК над 10 години и младата възраст на диагностициране на ХВЧЗ са основни рискови фактори за развитие на КРК при тази група болни [I]. По-късно през 2015 година част от същия колектив, начело с Кадиян, в книгата „Болести на дебелото черво“ макар и за кратко припомнят ролята на ХВЧЗ като рисков фактор за развитието на КРК [II]. Заедно с описанието на епителната дисплазия, колективът подчертава мултифокалността на КРК при болните с ХВЧЗ, младата им възраст на диагностициране и превалиращо напредналият стадий на откриване на неоплазията, което се дължи на припокриващата се клинична симптоматика с УК и БК [II]. В тази книга „Болести на дебелото черво“ Кадиян и Михова са предоставили на читателите и снимков материал (хистологичен и макроскопски) на КРК, развил се в УК [II]. В своя монографичен труд „Колоректални преканцерози“ от 2017 година Киров посвещава цяла глава на връзката между ХВЧЗ и КРК. В глава 3 „Възпалителни заболявания на дебелото черво и колоректален рак“ в рамките на 21 страници и позовавайки се предимно на съвременни източници, авторът поставя въпросите за рисковите фактори за развитие на КРК при ХВЧЗ, преживяемостта на болните с ХВЧЗ и съпътстваща колоректална неоплазия, потенциалните химиопрофилактични възможности като същевременно се обобщават и съвременните препоръки за ендоскопско проследяване за КРК при болните с УК и БК [III]. В скорошна статия Иванова и Бачурска представят клиничен случай на пациент, при който оперативно е отстранен умерено диференциран аденокарцином в средна трета на ректум с последваща химио и лъчетерапия. Около месец по-късно по повод на кървене от долен гастроинтестинален тракт (ГИТ) е проведена фиброколоноскопия (ФКС), която обективизира мукозни изменения по цялата дължина на дебелото черво, характерни за УК. Поради рефрактерността на заболяването на по-късен етап е проведена тотална колектомия, която потвърждава диагнозата на ХВЧЗ. Колективът предполага, че нелекуваният УК при пациента с неизяснена давност е причина за развитието на карцинома в ректума [IV]. Стоянова и съавтори представят клиничен случай на пациент с улцерозен панколит и 16 годишна давност на ХВЧЗ. При болния е установена

преодолима с ендоскоп стеноза на прехода сигма - колон десценденс. Вземите биопсии от стенозата са верифицирали огнища от ниско диференциран (G3) аденокарцином на фона на възпалителни изменения, характерни за УК [V]. В глава 8 „Развитие на колоректален карцином на фона на хронично възпаление при язвен колит“ в своя монографичен труд „Хронични възпалителни заболявания на червата - поглед от XXI век“ Атанасова много подробно и задълбочено дискутира рисковите фактори за развитие на КРК при УК, честотата на развитие на дебелочревната неоплазия при болните с ХВЧЗ, като същевременно загатва за профилактичните способности на месалазина и урсодезоксихолевата киселина (UDCA). Атанасова не пропуска да изложи етиопатогенетичните различия между спорадичния и колит-асоциирания карцином и излага обобщено наличните тогава препоръки за скрининг и проследяване за КРК при болните с ХВЧЗ [VI]. В книгата „Гастроентерология и хепатология“ под редакцията на Кръстев също ХВЧЗ са описани като преканцерозни състояния за развитието на КРК [VII]. Митова и Карагьозов публикуват през 2018 година статия, която е озаглавена „Риск от колоректален карцином при пациенти с възпалителни чревни заболявания“. В статията авторите, анализирайки медицинските литературни данни, разглеждат патогенезата и рисковите фактори за развитие на КРК при пациенти с ХВЧЗ. В публикацията се описват потенциалните химиопрофилактични свойства на лекарствата, употребявани в лечението при ХВЧЗ. Колективът описва и необходимостта от проследяващи ФКС с цел детекция на дебелочревна неоплазия при тези пациенти въз основа на рисковите им фактори [VIII]. В своя монографичен труд „Болестта на Крон – един век по - късно“ Въжаров обособява отделна глава за усложненията при БК включително и риска от КРК и интестинален карцином при пациенти с БК [IX]. Авторът съобщава данните от медицинската литература по отношение на кумулативния и общия относителен риск за КРК при БК като успоредно с това се изтъкват рисковите фактори за КРК при ХВЧЗ като първичен склерозиращ холангит (ПСХ), фамилна анамнеза за КРК и самото хронично възпаление [IX]. Подчертани са бързата прогресия, мултифокалността и по-голямата агресивност на КРК при ХВЧЗ спрямо спорадичния КРК [IX]. Авторът изтъква ендоскопското проследяване като ключов елемент за намаляване риска от КРК при БК като обобщава препоръките за скрининг и проследяване на КРК при пациенти с ХВЧЗ [IX].

### 3.3 Оценка на честотата и риска за развитие на КРК при пациенти с ХВЧЗ

Съставлявайки 11% от всички диагностицирани карциноми, КРК е третият най-често диагностициран рак [11]. Колит-асоциираният КРК е причина за приблизително 15% от смъртността при болните с ХВЧЗ, въпреки че представлява едва 1-2 % от всички КРК в общата популация [12][13]. Честотата на колит-асоциираният КРК е възможно да се увеличи поради увеличението на честотата на ХВЧЗ [12][14]. От 0.6% до 17% е детерминирана честотата на КРК сред пациенти с ХВЧЗ в редица по-стари проучвания [15][16][17][18][19][20][21][22][23][24]. Самите ХВЧЗ представляват третата най-честа причина за КРК, предхождани единствено от херeditарния неполипозен колоректален карцином (HNPCC) или Lynch синдром и фамилната аденоматозна полипоза [25].

Разпространено е схващането, че в резултат на персистиращото възпаление в колона и ректума пациентите с ХВЧЗ имат повишен риск за развитие на КРК спрямо общата популация [26]. Налице е дебат за истинската степен на риска от КРК при ХВЧЗ поради огромния брой литературни данни за оценка на този риск [VI].

В свое проучване от 2019 година с 9505 болни с ХВЧЗ, Samadder и съавтори установяват, че болните с УК и БК продължават да имат 3 до 5 пъти по-висок риск за развитие на КРК спрямо общата популация [27]. От друга страна, Taborelli и съавтори установяват, че рискът за развитие на КРК при УК и БК е сходен с този в общата популация [28]. Това кореспондира със заключението на мета-анализ на Wheat и съавтори от 2016 година [29].

Популационно базирано проучване определя кумулативна честота за КРК при болни с УК и БК, възлизаща на 1% на 10, 1.5% на 20 и 2.7% на тридесетата година от диагнозата на ХВЧЗ. Спрямо болните с УК и проктит (релативен риск, 1) е установен релативен риск от 1.2 (95% CI, 0.7–1.9) за левостранен УК, 2.0 (95% CI, 1.3–3.0) за УК с панколит и 0.9 (95% CI, 0.5–1.6) за БК с дебелочревна локализация [30]. В мета-анализ от 2013 година Lutgens и съавтори определят кумулативен риск от КРК при болните с ХВЧЗ, възлизащ на 1% на 10, 2% на 20 и 5% след двадесетата година от диагнозата и детерминират стандартизирано съотношения на честота (SIR) за КРК след болните с ХВЧЗ от 1.7 (95% CI, 1.2–2.2) [31]. В друго проучване с 681 пациента с ХВЧЗ е установен КРК при 9 (1.3%) от тях (при 1 с БК и при 8 с УК) [32].

Рискът от КРК след болните с УК също варира в широки граници в различните проучвания, като дори има разминавания в становището дали болните с УК имат повишен риск за развитие на КРК спрямо общата популация [33][34][35]. В едно от първите проучвания през 1971 година, de Dombal детерминира кумулативен риск от КРК

при болни с разпространен колит от 5% след 10-та година и не по-малко от 41.8% след 25-та година от диагностиката [36]. Тридесет години по-късно в първия мета-анализ, изследващ честотата на КРК при болни с УК, Eaden и съавтори, базирайки се на 116 проучвания с общо 54 478 пациента с УК, установяват обща честота за развитие на КРК при тези болни от 3.7% (95% CI 3.2–4.2%), като достига 5.4% при тези с панколит. Освен това те детерминират кумулативен риск за развитие на дебелочревен карцином от 2% на десетата година от диагнозата, 8% на 20 година и 18% на 30 година [33]. Единадесет години след първия мета-анализ в друг мета-анализ, обединяващ 8 проучвания, Jess и съавтори регистрират по-нисък риск от 1.6% за развитие на КРК след пациентите с УК за среден период на проследяване от 14 години. Те определят и по-ниска кумулативна честота, възлизаща на <1.0% на 10-та година, 0.4–2% на 15-та година и 1.1–5.3 % на 20-та година от проследяването [37]. През 2014 година Castaño-Milla и съавтори, обединявайки 81 публикации и 181 923 пациента с УК, определят, че честотата на КРК при тези пациенти възлиза на 1.58 на 1000 пациент-години (py) [95% интервал на доверителност (CI), 1.39–1.76]. Според тях честотата за появата на КРК според продължителността на заболяването възлиза на 0.91/1000 py (95%CI = 0.61–1.2) през първата декада от заболяването, 4.07/1000 py (95%CI = 2.58–5.56) през втората декада и 4.55/1000 py (95%CI = 2.64–6.46) през третата [38]. Австралийско проучване от 2014 година определя кумулативна честота за КРК от 1% на 10-та, 3% на 20-та и 7% на 30-та година от диагнозата на УК, като КРК е диагностициран при 24 от 504 болни с УК (4.76 %) [39]. Систематично ревю и мета-анализ от 2017 година установява 293 пациенти с КРК сред общо 31 287 болни с УК от Азия. В тази статия Воранпа и съавтори определят кумулативен риск от 0.02% (95% CI 0.00–0.04) на 10-та година, 4.81% (3.26–6.36) на 20-та година и 13.91% (7.09–20.72) на 30-та година от диагностициране на заболяването, което също е по-ниско от този, определен от Eaden през 2001 година [33][34]. Две години по-късно, в мета-анализ от 2019 година, обединяващ 58 проучвания, Zhou и съавтори определят общ риск за развитие на КРК при болните с УК от 1.4 % (95% CI: 1.2-1.6) [40]. В период на проследяване от 40 години на пациенти с УК в болница St Mark's е определена кумулативна честота от 0.1% през първата деката, 2.9% през втората, 6.7% през третата и 10.0% през четвъртата. Този колектив установява 72 КРК сред общо 1375 от проследяваните пациенти (5%) [41]. В ретроспективно моноцентрично проучване при 642 пациента с УК, проследени в периода 2000-2012, са установени 4 колит-асоциирани КРК, което определя риск от 0.64% [42]. Национално популационно проучване в Южна Корея установява 26 случая на КРК сред 7061 болни с УК и определят обща честота от

0.37% [43]. В ретроспективно проучване от Тайван, вкл. 406 пациента с УК, КРК/тежка дисплазия е установен при 6 от тях (1.5%) [44]. В свое проучване от 2020 година с 517 болни с УК Klepp и съавтори откриват КРК при 8 болни с УК (1.6%) [45]. От друга страна, Loo и съавтори не откриват повишен риск от КРК при пациентите с УК спрямо общата популация [35].

Значително по-малко се знае за честотата на КРК при БК в сравнение с този при УК [46]. Първото проучване, оценяващо риска от КРК при пациентите с БК, е публикувано през 1973 година. Колективът установява двадесет пъти по-висока честота за развитие на КРК при БК спрямо контролната популация [47]. В първия мета-анализ по темата от 2005 година, Jess и съавтори определят, че пациентите с БК имат повишен риск от развитие на карцином на тънкото и дебелото черво като за втората неоплазия определят SIRs от 0.9 до 2.2 [48]. Една година по-късно Canavan и съавтори определят общ относителен риск (RR) от 2.5 (1.3–4.7) за развитието на КРК сред пациентите с БК и определят кумулативен RR за появата на дебелочревен рак от 2.9 % на 10-та година от диагнозата, 5.6 % на 20-та година и 8.3 % на 30-та година [49]. През 2007 година Von Rooy и съавтори определят RR от 2.4 (95 % CI, 1.56–4.36) за развитието на КРК при пациентите с БК спрямо общата популация [50]. През 2011 година в своя мета-анализ Laukoetter заключава, че честотата за КРК след болните с БК е 0.5 на 1000 ру (CI, 0.3–0.6), което означава, че за период от 1 година на проследяване 0.5 пациента с БК от общо 1000 ще развият КРК [51]. Мета-анализ от 2020 година, обобщавайки 8 проучвания и включващо 7344 пациента с БК, установява SIR от 2.08 (1.43–3.02) за развитието на КРК, като КРК се открива при 57 (0.77%) от всички изследвани пациенти за среден период на проследяване от 12.55 години [52].

### **3.4. Етиопатогенеза на колит-асоциирания КРК**

#### **3.4.1 Ролята на хроничното възпаление**

Нарастват клиничните данни за връзката между възпалението и развитието на злокачествени заболявания при хората [53][54]. Всъщност още през 1863 година, или приблизително преди 159 години, Rudolf Virchow установява връзката между хроничното възпаление и злокачествените заболявания [55]. Оксидативният стрес, предизвикан от хроничното възпаление, уврежда дезоксирибонуклеиновата киселина (ДНК), като по този начин може да се инактивират тумор-супресорните гени и да се активират тумор-промотиращите гени [56]. Представлявайки най-сериозното усложнение при ХВЧЗ, колит-асоциираният КРК е злокачествено заболяване, което се

развива на фона на хроничното дебелочревно възпаление [57]. Въпреки редицата сходства, колит-асоциираният КРК демонстрира и редица различия спрямо спорадичния КРК [58][59]. Установяването на различията в патогенезата между спорадичния и колит-асоцииран КРК може да предостави възможности за провеждането на таргетна терапия в бъдеще при диагностициране на колит-асоцииран КРК [60].

Туморогенезата на колит-асоциирания КРК е сложна и комплексна [61]. Основополагащо значение има хроничното възпаление със секретирания в резултат на него цитокини, хемокини и водещи впоследствие до оксидативен стрес и генетични промени [62][63]. Отделените вследствие на придобития или вродения имунен отговор проинфламаторни фактори имат потенциала да стимулират появата на дебелочревен карцином и да подпомогнат последващия му туморен растеж [64]. Интерлевкин-6 (IL-6) е проинфламаторен цитокин, който играе важна роля в патогенезата на ХВЧЗ [65]. IL-6 се секретира след стимулирането на фибробластите, макрофагите, Т и В-лимфоцитите и ендотелните клетки [66]. Този интерлевкин се свързва с мембрано-свързания или разтворимия IL-6 рецептор, което води до активирането на Signal Transducer And Activator Of Transcription 3 (STAT-3). STAT-3 регулира транскрипцията на регулатори на ангиогенеза, клетъчно оцеляване и клетъчната пролиферация като се прикрепва към определени ДНК последователности [67][68][69][70]. Активирайки JAK/STAT сигналният път, IL-6 потиска апоптозата и стимулира клетъчната пролиферация [71][72]. Установена е по-висока експресия на IL6/STAT3 в епителни клетки от биопсични спесимени при пациенти с активен УК спрямо такива в ремисия и здрави контроли [73]. Серумните нива на IL-6 са сигнификантно по-високи при пациенти с диагностициран спорадичен КРК спрямо контроли и е установена корелация между големината и стадия на тумора със серумните нива на цитокина [74]. Редица съвременни проучвания демонстрират значението на IL6/STAT3 - сигналният път в канцерогенезата на колит-асоциирания КРК [65][75][76]. Друг про-инфламаторен цитокин, участващ в медирането на хроничното възпаление при ХВЧЗ, е тумор некротизиращият фактор алфа (TNF- $\alpha$ ) [77]. TNF- $\alpha$  се секретира от активираните Т-клетки и макрофаги с последващо свързване с TNF-рецептора (TNF-R) и промотиране на възпалението и канцерогенезата чрез стимулиране на ангиогенезата, продукцията на свободни радикали, увреждане на ДНК, както и повишаване експресията на циклооксигеназа-2 (COX-2), IL6 и IL-1b [77][64][78]. TNF- $\alpha$  активира NF- $\kappa$ B и Wnt/ $\beta$ -catenin, които представляват онкогенни сигнални пътища и по този начин регулира клетъчното оцеляване и растеж [66]. От своя страна активирането на NF- $\kappa$ B също стимулира продукцията на TNF- $\alpha$  и

редица други цитокини като IL-6 [64][65]. Активирането на NF-κB в дебелочревната тъкан при болни с ХВЧЗ може да повиши експресията на netrin-1, което води до потискане на апоптозата [79]. Така NF-κB сигналният път представлява своеобразен пример за връзката между възпалението и туморогенезата чрез стимулиране експресията на антиапоптичните гени, повишаване продукцията на проинфламаторни цитокини, ангиогенни фактори и протеази с последващо подпомагане на туморната инициация, клетъчно оцеляване, делене и метастазиране [65].

Известен факт е редуцирането на честота на КРК и дебелочревни аденоми при прием на аспирин [80][81][82]. Нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС) и аспиринът инхибитрат циклооксигеназата (COX) и простагландин E2 (PGE2) пътищата [83]. Съществуват две изоформи на COX: COX-1 и COX-2. Докато COX-2 се експресира само в резултат на различни патологични стимули, то COX-1 участва в тъканната хомеостаза [67]. COX-2 упражнява антиапоптично действие чрез стимулиране експресията на антиапоптичния протеин BCL-2 под действието на PGE2 и подпомага метастазирането на неопластичните клетки чрез повишаване на матриксните металопротеинази [84][85]. Значението на COX-2 в развитието на колит-асоциирания КРК и колита е демонстрирано в редица проучвания [67][86][87][88]. Свърхекспресия на COX-2 са установени рано в асоциираната с УК дебелочревна неоплазия [89]. Поради възможността да предизвикат обостряне при пациентите с ХВЧЗ, оскъдни са данните за потенциалния химиопрофилактичен ефект на НСПВС по отношение редуциране появата на КРК при ХВЧЗ [90][91].

IL-23/Th17 сигналният път също доказано участва не само в подпомагането на растежа и прогресията на КРК, но и в подпомагането на самото възпаление при ХВЧЗ [65][92]. IL-23 спада към IL-12 цитокиновата фамилия [93]. Серумните нива на IL-23 са повишени при пациенти с КРК и корелират с експресията на съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF) [94]. В експериментални миши модели е установена важната роля на Th17 и IL-23 в развитието на колит-асоциирания КРК [95]. Th17 продуцират и IL-17. Установена е по-силна експресия на IL-17 във възпалената мукозата спрямо не възпалената при болните с ХВЧЗ [96]. Предполага се, че IL-17 подпомага развитието на КРК, като чрез индуциране продукцията на VEGF подпомага ангиогенезата [97].

### **3.4.2 Ролята на бактериите в развитието на колит-асоциирания КРК**

Дисбиозата е възможно да изпълнява важна роля в развитието на колит-асоциирания КРК [98]. В канцерогенезата на този карцином вероятно вземат участие множество бактерии, като липсата на протективни щамове може да има своето значение [58].

Продукцията на канцерогенни фактори и подпомагането на хроничното възпаление са част от способите, чрез които променената микробиота подпомага развитието на колит-асоцииран КРК [59]. Експресиращите Toll-like рецептори клетки могат да разпознаят бактериални продукти с последващо възпаление и съответно подпомагане на канцерогенезата [53][99]. Продукция на IL-6 и редица други цитокини се наблюдава след активирането на TLR-4 [100]. Проучвания демонстрират значението на TLR4 в развитието на колита и колит-асоциирания КРК [101][102]. Важна роля в канцерогенезата на КРК има *E.coli*, която може да активира NF-kB [103]. Ентеропатогенната *E. coli* има потенциала и да потисне експресията на mismatch repair протеините MSH2 и MLH1 [104]. Продуцираните от *E. coli* цикломодулини като колибактин и цитотоксин некротизиращия фактор (CNF) могат да играят роля в появата на КРК като въздействат върху клетъчния цикъл. CNF потиска апоптозата, стимулира активацията на NF-kB, продукцията на проинфламаторни цитокини и експресията на COX-2 [105]. От друга страна, *E. coli* като Грам +/- отр. бактерии чрез своите липополизахариди стимулира експресията на TLR4, което се наблюдава при КРК и ХВЧЗ [101]. Richard и съавтори изследват различията в микробиотата между спорадичния КРК и колит-асоциирания при малък брой пациенти. В сравнение с пациентите със спорадичен КРК при колит-асоциирания се установява намаление на *Fusobacterium* и *Ruminococcus* и увеличение на фамилията на Enterobacteriaceae и *Sphingomonas* [106].

### **3.4.3 Молекулярен път на развитие на колит-асоциирания КРК и различията му от спорадичния КРК**

Както споменахме по-рано едва през 1990 година започват да се изследват генетичните мутации при колит-асоциирания КРК [9]. В своя молекулярен път на развитие колит-асоциираният КРК разкрива редица сходства със спорадичния такъв, но съществуват известни различия във времето на настъпване и честотата на генетичните мутации [64][58][59]. Установени са дори генетични различия между колит-асоциирания КРК при болни с УК и болест на Крон. Изучаването на генетичните промени, водещи до появата на колит-асоциирания КРК, имат потенциала да спомогнат за разработването на таргетна терапия, както и за неговото ранно откриване при болни с ХВЧЗ [107]. Микросателитната нестабилност (MSI), хромозомната нестабилност (CIN) и отскоро известният път на метилиране на CpG островите известен като CIMP, са част от молекулярните пътища за възникване на спорадичния КРК [108][109]. Редица проучвания установяват по-ниската честота на CIMP пътя при колит-асоциирания КРК спрямо спорадичния [110][111]. Честотата на MSI и CIN при колит-асоциирания КРК е

съответно 15% и 85%, което се доближава до тази при спорадичния КРК [64][112]. CIN може да доведе до транслокации, делеции, анеуплоидия, скъсяване на теломерите и амплификация на гени в резултат на засягането на големи ДНК сегменти. Асоциира се с мутации в тумор-супресорните гени като KRAS, аденоматозис полипозис коли (APC) и p53 [77]. В резултат на предизвиканите от хроничното възпаление повишение на репликацията на клетките, ускорението на клетъчния „turnover“ и оксидативен стрес са установени по-къси теломери в колоноцитите при пациенти с УК спрямо здрави контроли [113][114]. Докато при спорадичния КРК CIN е ограничена само в туморната тъкан, то при болни с УК хромозомната нестабилност може да се наблюдава дори в лишената от дисплазия тъкан [112]. Мутациите в p53 се срещат както при спорадичния, така и при колит-асоциирания КРК, като е различно времето, в което те настъпват в патогенезата [9][59][115]. P53 е тумор-супресорен ген, който кодира едноименния протеин и участва в спирането на клетъчния цикъл при появата на увреда в ДНК, като по този начин предотвратява пренасянето на мутации в дъщерните клетки [60]. Докато при спорадичния КРК мутациите в p53 са късно събитие, то при колит-асоциирания КРК се наблюдават в ранните етапи [59][58]. В 50-85% от колит-асоциираните карциноми се установяват алелни делеции на p53 [64][116][117]. Мутациите в p53 могат да се установят дори в зони, лишени от дисплазия или с неопределена дисплазия при пациенти с колит [116][118]. Самото възпаление засяга голяма площ от лигавицата на дебелото черво и предизвиква в нея полета с генетични мутации, известни като полета на канцеризация „field cancerization“ [58]. Този процес, възникващ в зони на преминало или активно възпаление, обяснява високия риск от метакронни и синхронни карциноми при пациентите с ХВЧЗ [58]. Hussain и съавтори установяват мутации в кодони 247 и 248 на p53 в биопсични спесимени от възпалена мукоза на пациенти с УК [119]. В систематичен мета-анализ от 2017 година Lu и съавтори констатираха имунохистохимично сигнификантно по-висока експресия на p53 в лишена от дисплазия и неоплазия лигавица при УК спрямо контролни биопсични спесимени от лигавица (OR = 3.14, P = 0.001). Те установяват по-висока експресия на p53 в КРК при УК спрямо диспластични лезии от УК (OR = 1.69, P = 0.035), както и по-висока експресия на p53 в диспластична мукоза от УК спрямо контролната група с това ХВЧЗ (OR = 10.76, P < 0.001) [120]. Yaeger и съавтори установяват, че мутациите в IDH1, p53 и MYC са по-често срещани при колит-асоциирания КРК спрямо спорадичния [107]. Мутациите в APC гена, които са ранно събитие при спорадичния КРК, се установяват рядко и сравнително късно в патогенезата при колит-асоциирания КРК [59][121]. В проучване Aust и съавтори установяват

мутации в APC гена при едва 3% от асоциираните с УК КПК спрямо 26% при спорадичния [122]. Yaeger и съавтори установяват по-често промени в APC и IDH1 при асоцииран с БК КПК спрямо този асоцииран с УК [107]. Различията във времето на настъпване и в честотата на мутациите в KRAS гена също участват в детерминирането на разликата между спорадичния и колит-асоциирания КПК. В сравнение със спорадичния КПК мутациите в KRAS гена се срещат сравнително рядко и в късните етапи на колит-асоциирания [58][123][124][125]. Мутациите в KRAS се срещат в 40–52% от случаите със спорадичен КПК [126][127]. Принадлежащ към RAS фамилията, KRAS е локализиран в 12 хромозома [128]. Мутациите в KRAS се асоциират с повишен риск от рецидив и смърт при спорадичния КПК [129][130] и е предиктор за резистентност към анти-епидермалния растежен фактор рецептор (EGFR) терапията [131][132]. По-ниската честота на KRAS мутациите при колит-асоциирания КПК спрямо спорадичния е потвърдено и в мета-анализ [60]. Yaeger и съавтори подчертават значението на KRAS/BRAF мутациите в развитието на КПК при пациенти с УК [107].

Анеуплоидията може да се установи в морфологично нормални колоноцити при пациенти с ХВЧЗ и е белег на генетична нестабилност [133]. В проучвания с болни с УК се установява, че анеуплоидията предхожда появата на дисплазия и нейното наличие е предиктор за последващо развитие на диспластични лезии [134]. По отношение на MSI се счита, че хроничното възпаление при болните с УК, предизвиквайки увреждане на ДНК води до MSI [135].

Генетичен локус, локализиран в 16 хромозома (16q22) и предразполагащ към развитието на спорадичен КПК, през 2009 година се установява, че вероятно предразполага и към развитието на УК. Това загатва за потенциалната му роля и за появата и на колит-асоцииран КПК [136]. Connolly и съавтори през 2014 година отхвърлят потенциалната асоциация между дебелочревната неоплазия и предразполагащите към развитие на ХВЧЗ познати единични нуклеотидни полиморфизми, като по този начин отхвърлят и хипотезата за асоциацията между локуса в 16 хромозома и КПК, усложнен на фона на ХВЧЗ [137].

### **3.5. Ролята на MicroRNA-21 и MicroRNA-31 за развитието на КПК при пациентите с ХВЧЗ**

Микрорибонуклеиновите киселини (*микроРНКи*; *анг. MicroRNAs; miRs, miRNAs*), съдържащи приблизително 18-24 нуклеотида, представляват група от малки, едноверижни, некодирани РНК молекули [138]. На посттранскрипционно ниво miRNAs

играят важна роля в регулирането на генната експресия [139]. Редица биологични процеси се регулират от miRNAs [139] включително апоптозата, клетъчната пролиферация и миграция [140]. MiRNAs се характеризират с изключителна стабилност [141] и могат да бъдат открити освен в периферната кръв и в редица други телесни течности [142][143][144]. Повишен риск от възникването на възпаление, автоимунни заболявания и карцином се асоциира с промяна в експресията на miRNAs [145][146][147]. Косвено и пряко miRNAs участват в прогресията и възникването на ХВЧЗ [X]. В своя литературен обзор, анализирайки голям брой проучвания, Атанасова дискутира връзката с експресията на различни микро-РНК и имунната система в хода на патогенезата на ХВЧЗ [X]. Възможността miRNAs да играят роля във възпалението при ХВЧЗ поставя въпроса и за ролята им в прогресията от хроничното възпаление към развитието на КРК [148][149]. Част от miRNAs могат да инхибират експресията на тумор-супресорните гени, като по този начин действат като онкогени или се обозначават като oncomiR [141]. Уповавайки се на факта, че най-често колит-асоциираният КРК при болните е локализиран в ректосигмоида [150], Ranjha и съавтори изследват различия в експресията на miRNAs в биопсички спесимени от ректосигмоида и колон асценденс при пациенти с УК. Колективът заключава, че намалена експресия на тумор-супресиращите miRNAs и повишената експресия на тумор-промотиращите miRNAs в ректосигмоида при болни с УК може да обясни повишения риск от КРК в тази зона [151]. Първото профилиране на miRNAs в плазма при пациенти с ХВЧЗ е проведено от Wu и съавтори [152].

MiR-21, определена като oncomiR, е свръхекспресирана при редица карциноми при човека, включително и при КРК [153][154]. Експресията на miR-21 в КРК [155][156][157][158] може да служи като независим предиктивен и прогностичен биомаркер. Мета-анализ от 2021 заключава, че циркулиращата miR-21 при пациенти с КРК има потенциална диагностична стойност с добра специфичност и умерена чувствителност [159]. От друга страна, комплексна е ролята на miR-21 във възпалителните заболявания [160]. miR-21 вероятно взема участие в патогенезата на ХВЧЗ, като стимулира образуването на цитокините IL-1b, IFN-g и TNF-alpha [161][162][163]. В мета-анализ от 2020 Yan и съавтори анализират 20 статии за експресията на miR-21 при пациенти с ХВЧЗ. Те заключават, че дебелочревната експресия на miR-21 е по-висока при пациенти с УК и БК спрямо пациенти без съпътстващо ХВЧЗ. Експресията на miR-21 е по-висока в дебелочревната лигавица при пациенти с УК и активност спрямо тези в ремисия. Демонстрирайки потенциално

значение на изследването на експресията от дебелочревна лигавица, те предполагат, че циркулиращата miR-21 не отразява промяната на нейната експресия в отдалечени тъкани [160]. Schönauен и съавтори установяват по-висока експресия на miR-21, miR-223 и miR-16 в серума на пациенти с ХВЧЗ спрямо контролната група [164]. В статия, публикувана в списание „Gut“ през 2015 година, Shi и съавтори демонстрират ролята на miR-21 при колит-асоциирания КРК. Колективът установява повишена експресия на miR-21 в колит-асоцииран КРК в миши модели в такава колит-асоциирана неоплазия (дисплазия и КРК) при хора, както и в спорадичен КРК. На фона на това в експериментални модели с колит-асоцииран КРК те демонстрират, че блокирането на miR-21 има противовъзпалителен и противотуморен ефект. Всичко това поставя на преден план възможността miR-21 да играе ключова роля в туморогенезата, индуцирана от възпалението [165]. Hassan и съавтори изследват плазмената експресия на miR-21 и miR-92a при пациенти с КРК, активен УК, синдром на дразнимото черво (IBS) и здрави контроли. Колективът установява сигнификантно по-висока експресия на изследваните miRNAs при пациенти с КРК спрямо тези с УК, IBS и здрави контроли. Използвайки анализ на ROC кривите, Hassan и съавтори определят cut-off стойности на miR-21 от 5.1 с 93.5% чувствителност и 100% специфичност за различаване на УК в активност от болни с КРК [166].

Генът за miR-31 е локализиран в хромозома 9p21.3, като е в непосредствена близост до локуса на циклин-зависимите киназни инхибитори (CDKN) 2A и CDKN2B [167]. При различни карциноми поради близостта на гена за miR-31 с CDKN2A е възможно те да се губят заедно [140]. miR-31 подпомага метастазирането и туморогенезата *in vivo*, както и *in vivo* миграцията, инвазията и пролиферацията в раковата тъкан и клетки от КРК [168]. Мета-анализ от 2022 година заключава, че повишена експресия на miR-31 се асоциира с лоша обща преживяемост при пациенти с КРК [169]. Повишена чувствителност на клетки от дебелочревен карцином към 5-fluorouracil е демонстрирана при инхибиране на miR-31 с anti-miR-31 като заедно с това се повлиява клетъчната миграция и инвазия [170]. MiR-31 се счита, че играе роля и в неоплазията, асоциирана с ХВЧЗ [171][172].

Изясняването на функциите на miRNAs хвърля нова светлина върху патогенезата на ХВЧЗ и очертава нови потенциални терапевтични възможности при тези заболявания в бъдеще [X].

### 3.6. Рискови фактори за развитие на КРК при ХВЧЗ

#### 3.6.1 Пол

По отношение на КРК в общата популация стандартизираната по възраст честота на заболяемост при мъжете е по-висока (23.4 на 100 000 ру) в сравнение с жените (16.2 на 100 000 ру) [173]. В сравнение с женския пол мъжете с ХВЧЗ вероятно имат по-голям риск да развият КРК [174][175]. В популационно - базирано проучване, включващо 7607 болни с ХВЧЗ, са диагностицирани 196 случая на КРК, от които 123 при мъже и 73 при жени. Колективът заключава, че пациентите от мъжки пол имат 60% по-висок риск за развитие на КРК спрямо женския [176]. В италианско популационно проучване от 2020 година Taborrelli и съавтори установяват два пъти по-висок риск за КРК сред мъжете с УК спрямо жените със същото заболяване, докато при пациентите с БК не се наблюдават различия между половете [28]. В кохорта от 9505 болни с ХВЧЗ, Samadder и съавтори установяват повишен риск от КРК след мъжете с УК и БК спрямо жените (SIR, 5.7; 95% CI, 4.4–7.1 за мъжете и SIR, 2.8; 95%CI, 1.8–3.8 за жените) [27]. Мета-анализ през 2012 година демонстрира, че мъжете с УК имат повишен риск за КРК спрямо жените [37]. От друга страна, в популационно-базирано проучване Ekblom и съавтори не откриват разлика в риска за развитие на КРК между мъжете и жените с УК [23].

#### 3.6.2 Възраст на диагностициране на ХВЧЗ

Независим предиктор за агресивно протичане на ХВЧЗ е ранната му възраст на диагностициране [177]. В мета-анализ от 2013 година Lutgens и съавтори определят пациентите, диагностицирани с ХВЧЗ преди тридесетгодишната си възраст, като високо рискови за развитието на КРК [31]. Jess и съавтори в мета-анализ подкрепят твърдението за повишен риск от КРК при диагностициране на УК в млада възраст [37]. В друго свое проучване Jess и съавтори установяват повишение на RR от КРК, когато пациентите са диагностицирани с УК във възрастовия диапазон 0-19 (RR, 43.8; 95% CI, 27.2–70.7) или 20-39 - годишна възраст (RR, 2.65; 95% CI, 1.97–3.56). Същият колектив не установява сигнификантно повишение на риска от КРК при пациенти, диагностицирани с БК между 20-39 - годишна възраст [178]. В мета-анализ от 2007 година, Von Roop и съавтори заключават, че рискът за КРК при болни с БК е най-висок, когато ХВЧЗ е диагностицирано преди 25 - годишна възраст [50]. От друга страна, Selinger и съавтори в австралийско проучване заключават, че възрастта на диагностициране не влияе върху риска за появата на КРК при болни с УК [39]. Laukoetter в мета-анализ не установяват сигнификантна разлика между възрастовите групи с БК в риска за развитие на

интестинален карцином, разделяйки пациентите на такива - диагностицирани с ХВЧЗ преди 30 годишната си възраст, между 31 - 40 и след 40 [51].

### 3.6.3 Давност на ХВЧЗ

Според препоръките на Американската Гастроентерологична Асоциация (AGA) от 2021 година скринингова ФКС трябва да се проведе при всички пациенти с ХВЧЗ и дебелочревно засягане 8-10 години след поставяне на диагнозата [179]. Според Европейската Крон и колит организация (ЕССО) скринингова колоноскопия за КРК при пациенти с УК трябва да се направи осем години след изявата на симптомите [180]. Eaden и съавтори, както споменахме, детерминират кумулативен риск за развитие на дебелочревен карцином от 2% на десетата година от диагнозата, 8% на 20-та година и 18% на 30-та година при пациенти с УК [33]. Vorapna и съавтори определят кумулативен риск от 0.02% (95% CI 0.00–0.04) на 10-та година, 4.81% (3.26–6.36) на 20-та година и 13.91% (7.09–20.72) на 30-та година от диагностициране на УК [34]. Canavan и съавтори определят кумулативен риск за появата на дебелочревен рак от 2.9 % на 10-та година от диагнозата, 5.6 % на 20-та година и 8.3 % на 30-та година [49]. Ranjha и съавтори установяват 20 пациенти с асоцииран с УК КРК като средното време от диагнозата на ХВЧЗ до КРК е 17.5 години [151].

### 3.6.4 Тежест на възпалението на ХВЧЗ

Несъответствието между макроскопската и микроскопската активност на възпалението, изменението на тежестта във времето, както и трудността в качествената оценка на възпалителния процес обясняват малкото литературни данни, оценяващи тежестта на възпалението като рисков фактор за КРК при ХВЧЗ [174]. Rutter и съавтори установяват при пациенти с дългогодишен разпространен колит, че хистологичната тежест на колита е независим рисков фактор за развитието на КРК (odds ratio, 4.7;  $P < 0.001$ ) [181]. От друга страна, в друго проучване, публикувано 2004 година, Rutter и съавтори откриват корелация между нормалния ендоскопски вид на мукозата и редуцирания риск от КРК при пациенти с УК [182]. Три години по-късно в публикация от 2007 година Gupta и съавтори установяват сигнификантна връзка между тежестта на дебелочревното хистологичното възпаление и промяната му във времето с прогресията към неоплазия [183]. Степента на възпалението е част от факторите, определящи времето до следващата проследяваща ФКС при липса на откриване на настояща дисплазия [179].

### 3.6.5 Разпространение на възпалението

Екстензията/разпространението на УК до голяма степен определя и терапевтичния подход [184]. Разпространението на УК е част от факторите, които обуславят степента за риск от КРК при пациентите с УК [180]. Докато болните с ХВЧЗ с ограничено възпаление в ректума проявяват риск за развитие на КРК, съпоставим с общата популация, то тези с разпространен колит се детерминират като рискова група за развитие на КРК. При определяне разпространението на възпалението трябва да се вземе предвид и факта, че дори при макроскопски нормално изглеждаща лигавица е възможно да е налице възпаление в биопсичния материал. Това налага вземането на биопсии дори при макроскопски нормално изглеждаща лигавица с цел установяване степента на разпространение на възпалението и оценка на риска за КРК [180]. Промяната на разпространението на възпалението във времето прави много трудно възможността да се оцени реално въздействието на този фактор за развитието на КРК [185][186]. De Dombal и съавтори още през 1971 година определят кумулативен риск за развитие на КРК при болни с разпространен и дългогодишен УК, възлизащ на 5% след 10-та година и не малко от 41.8% след 25-та година след началото на симптомите [36]. В публикация от 2009 година Söderlund и съавтори установяват, че в тяхната кохорта и в сравнение с болните с проктит ( $RR=1$ ), тези с левостранен колит имат  $RR$  за КРК от 1.2 (95% CI, 0.7–1.9), тези с панколит  $RR$  за КРК от 2.0 (95% CI, 1.3–3.0), а тези с БК и дебелочревно засягане  $RR$  за КРК от 0.9 (95% CI, 0.5–1.6) [30]. Друг мета-анализ от 2019 година потвърждава твърдението, че болните с разпространен и левостранен УК имат по-висок риск за развитие на КРК спрямо тези с проктит ( $P<0.01$ ) [40]. В скандинавско популационно-базирано проучване Olén и съавтори откриват повишен риск за КРК при болни с разпространен УК, но не и при такива с левостранен или с проктит [187]. Редица други проучвания определят по-обширното разпространение на УК като рисков фактор, въздействащ върху развитието на КРК [42][38]. Противоположно на това твърдение, други автори не установяват степента на разпространеното възпаление при УК да повишава риска от появата на КРК [39][45]. В съвкупност с други фактори според ЕССО разпространеният колит детерминира умерено към висок риск за развитие на КРК, налагащо провеждането на проследяващи ФКС през кратки интервали [180].

### 3.6.6 Псевдополипи

Понятието псевдополип (ПП; англ. PP) се сформира от представката „pseudo“, означаващ фалшив; измамен и терминът „polypous“, представляващ образуване, което проминава към лумена на кух орган [188][189]. В литературата като взаимно заменяеми на

понятието „псевдополип“ се използват термите „възпалителен полип“, „възпалителен псевдополип“ и „пост-възпалителен полип [189]. Според препоръките на ЕССО от 2017 година наличието на пост-възпалителни полипи (PIPs) са част от факторите, предопределящи умерен риск за развитие на КРК при УК [180]. Хроничните PIPs, които представляват сесилни или пръстовидни издатини на субмукозата, както и острите ПП (съхранена лигавица, заобиколена от улцерации) могат да наподобяват на аденомите [179]. AGA в своите препоръки от 2021 година препоръчва таргетни биопсии на съмнителни за дисплазия ПП [179]. Асоциацията между PIPs и вероятното развитие на неоплазия при пациентите с ХВЧЗ се основава на факта, че те са маркер за предхождащи продължителни и тежки епизоди на възпаление, а самото им наличие може да затрудни обективизирането на видими и потенциално ендоскопски резектабилни диспластични лезии в колона [190]. Независимо един от друг, колективите на Velayos, Rutter и Baars установяват между 1.9 до 2.5 пъти по-висок риск за КРК при ХВЧЗ с PIPs [91][182][191]. В проучване с малък брой пациенти, публикувано под формата на абстракт, Jawad и съавтори установяват мутации в част от ПП и заключават, че те могат да са потенциален източник на протуморогенни мутации при УК [192]. Описани са единични случаи на окултен карцином и окултна дисплазия в гигантски ПП [193][194]. В съвременно проучване Mahmoud и съавтори установяват, че пациентите с PIPs и ХВЧЗ се асоциират с по-тежко протичане, по-обширно разпространение на възпалението и по-висок риск от колектомия спрямо тези без PIPs. Те не откриват асоциация между наличието на PIPs с последващо развитие на неоплазия или дисплазия [195]. Липса на асоциация между PIPs и развитието на неоплазия установяват и de Jong и съавтори в своето проучване от 2020 година [190]. Стоянова и съавтори установяват при 6 от общо 578 анализирани пациенти с УК гигантска пост-инфламаторна полипоза (ППП). При пациентите е отхвърлена възможността за дебелочревна неоплазия. При само един от тях е проведено оперативно лечение, а при останалите се предприема изчакащо поведение. Колективът наблюдава обратно развитие на гигантската ППП при двама пациенти след интензификация на имуносупресивното лечение [XI].

### 3.6.7 Първичен склерозиращ холангит

Според третата ревизия на консенсуса за УК на ЕССО пациентите с ПСХ влизат в групата с висок риск за КРК и трябва да се проследяват ендоскопски през интервал от 1 година [180]. Според консенсуса на AGA от 2021 година скрининг за КРК при пациенти с дебелочревна засягане започва веднага след диагнозата на ПСХ [179]. Broomé и съавтори през 1992 година са първите, които установяват повишен риск от дебелочревна

дисплазия и/или ДНК анеуплоидия при болни с УК и съпътстващ ПСХ спрямо тези само с УК [196]. В един от първите мета-анализи по темата, Soetikno и съавтори откриват четирикратно повишен риск за дисплазия и КРК при пациентите с УК и ПСХ спрямо тези само с УК [197]. Съвременен мета-анализ от 2016 година, включващ 13 379 болни с ХВЧЗ, от които 1022 с ПСХ, се потвърждава повишеният риск от колоректална неоплазия при болните с ХВЧЗ и съпътстващ ПСХ [198]. Navaneethan и съавтори установяват, че рискът от дебелочревна неоплазия (дисплазия/карцином) е най-висок през първите две години след комбинирането на двете болестни единици УК и ПСХ [199]. Самата дисплазия при болните с ХВЧЗ и ПСХ е често ендоскопски невидима или се установява при „random” биопсии [200]. Съществува хипотеза, че неопределената или нискостепенната дисплазия (LGD) прогресират по-бързо до високостепенна дисплазия или КРК при тези със съпътстващо ХВЧЗ и ПСХ спрямо тези само с ХВЧЗ [201][202]. КРК при болните с ХВЧЗ и ПСХ са предимно локализирани в десния колон и преобладаващо се откриват в по-напреднал стадий спрямо тези само с ХВЧЗ и КРК, но без съпътстващ ПСХ [203]. Неясни са все още причините за повишения риск от колоректална неоплазия при пациентите с ХВЧЗ и ПСХ [201]. Не трябва да се забравя и фактът, че рискът от КРК при пациенти с ХВЧЗ и ПСХ остава висок и след провеждането на чернодробна трансплантация [204].

При пациентите с ХВЧЗ може да се наблюдава малабсорбция на жлъчни киселини [205]. Жлъчните киселини играят роля в прогресията и инициацията на КРК [206]. Биомаркер за малабсорбция на жлъчни киселини е фибробластният растежен фактор-19 (FGF-19) [207]. Повишен риск от карцином на жлъчния мехур, жлъчните пътища и дебело черво при пациенти с ПСХ може да се очаква при продължителна експозиция на високи нива на FGF-19 [208][209][210][211]. Важна роля в колоректалната туморогенеза играе взаимодействието между FGF19 и неговия рецептор FGFR4 [212]. В опитни модели се редуцира туморният растеж на дебелочревните карциномни клетки при блокирането на FGF19 или FGFR4 [213]. Селективното инхибиране на FGF19 сигналния път води до намаление на клетъчната пролиферация в опитни модели с КРК [214]. Wang и съавтори установяват повишени серумни нива на FGF19 при пациенти с колоректални аденоми без придружаващо ХВЧЗ спрямо здрави контроли. Заедно с това колективът регистрира по-висока експресия на FGF19 в колоректалните аденоми спрямо нормалната тъкан [215]. Изглежда, че изследването на потенциалната роля на FGF19 в развитието на колоректалната неоплазия при пациенти с ХВЧЗ не е за пренебрегване и има своите бъдещи перспективи.

### 3.6.8 Фамилна обремененост за КРК

Nauko и съавтори през 1998 година са първите, които доказват, че наличната позитивна фамилна анамнеза за спорадичен КРК при болен с УК го прави рисков за развитието на неоплазия на колона и ректума [216]. В популационно проучване с 19 876 болни с УК и БК Askling и съавтори установяват, че фамилната анамнеза за КРК повишава двукратно риска за КРК при болните с ХВЧЗ, като с най-висок относителен риск са пациентите с първа степен родственици (FDR) с КРК, диагностицирани преди 50 - годишната си възраст. От своя страна фамилната анамнеза за ХВЧЗ не повлиява риска за появата на КРК при болните с УК и БК [217]. В популационно-базирано проучване от 2019 година, Samadder и съавтори установяват, че фамилната анамнеза при болен с ХВЧЗ за FDR с КРК се асоциира с близо 8 - кратно увеличение на риска за развитие на КРК (SIR 7.9; 95% CI, 1.6–14.3) спрямо общата популация. Това налага необходимостта от стриктното проследяване на тези пациенти [27].

### 3.6.9 Backwash ileitis

Разпространението на възпалителния процес в терминалния илеум при пациенти с УК се обозначава с термина „backwash“ илеит (BWI). Той вероятно възниква в контекста на продължителен тежко протичащ панколит, водещо до увреждане на илео-цекалната клапа с ретроградно преминаване на дебелочревно съдържимо в терминалния илеум и последващо възпаление [218][219][220]. В едно от малкото изследвания, проучващи връзката между BWI и КРК при ХВЧЗ, Heuschen и съавтори след проведени проктоколектомии при болни с УК установяват сигнификантно по-често КРК при болните с панколит и BWI спрямо тези с панколит без BWI и тези с левостранен колит ( $P < 0.001$ ) [221]. Rutter и съавтори не установяват сигнификантна връзка между наличието на „backwash“ илеит и развитието на КРК [182]. Интерпретирайки BWI като потенциален рисков фактор за КРК при ХВЧЗ не трябва да забравяме, че той често се наблюдава при болните с ПСХ и УК [222].

### 3.6.10 Тютюнопушене

В общата популация пушачите се асоциират с повишен риск за КРК [223]. В скорошно проучване de Campos Silva и съавтори описват активното тютюнопушене като основен рисков фактор за развитието на КРК при пациенти с УК [224].

### 3.6.11 Стриктури

Според третата ревизия на консенсуса за УК на ЕССО пациентите със стриктура влизат в групата с висок риск и трябва да се проследяват ендоскопски през интервал от 1 година [180]. От 0 до 86% варира риска за дисплазия или КРК, асоциирани със стриктура при

УК [225][226][227][182]. Хи и съавтори в свое проучване от 2019 година установяват, че наличието на дебелочревни стриктури е един от основните рискови фактори за дисплазия и КРК при болни с УК, като с най-висок малигнен потенциал се оказват стриктурите в сигмата. От друга страна колективът определя давност на заболяването над 5 години, наличието на анемичен синдром и съпътстващ ПСХ като рискови фактори за наличието на колоректални стриктури [228]. В ретроспективно мултицентрично проучване от Франция Fumery и съавтори оценяват честотата на дисплазията и карцинома при болни с УК и БК, претърпели хирургични интервенции поради наличието на дебелочревни стриктури, без да е известно предварително дали стриктурите са диспластични или неопластични. Колективът установява дисплазия или КРК при 3.5% от оперираните пациенти [229]. Според Gumaste и съавтори асоциираният със стриктури КРК при УК се установява преваляващо в напреднал стадий (76% стадий D, 24% A и B) [226]. Rutter и съавтори установяват, че 27% от считаните за първоначално бенигнени стриктури при УК след вземане на ендоскопски биопсии се оказват впоследствие малигнени [182]. Според препоръките на ЕССО наличието на дебелочревна стриктура при болен с УК налага вземането на множество биопсии от нея за изключване на карцином. В случаите, когато не са взети биопсии за хистологична верификация или не може да се премине проксимално от стенозата, препоръчително е провеждането на виртуална колоноскопия [180].

### **3.7. Клинични и хистоморфологични характеристики на КРК при пациенти с ХВЧЗ**

#### **3.7.1 Възраст на диагностициране**

В своя мета-анализ Eaden и съавтори установяват, че средната възраст на диагностициране на КРК при пациенти с УК е 43.2 години [33]. Ording и съавтори заключават, че пациентите с ХВЧЗ се диагностицират с КРК в по-млада възраст спрямо тези без ХВЧЗ, като преобладаващо тези с ХВЧЗ се диагностицират преди 60 - годишна възраст с дебелочревната неоплазия [230]. При средна възраст от 62.5 години за диагностициране на спорадичния КРК Watanabe и съавтори установяват средна възраст на диагностика на КРК при пациенти с УК, възлизаща на 56.8 години [231]. В ретроспективно проучване, публикувано 2019 година, Taylor и съавтори установяват, че болните с ХВЧЗ се диагностицират сигнификантно в по-млада възраст с КРК спрямо възрастта на диагностициране на спорадичния КРК ( $67.8 \pm 10.5$  срещу  $62.8 \pm 12.7$ ;  $P < 0.001$ ) [232]. В друго проучване, публикувано същата година, Li и съавтори установяват средна възраст от  $57.4 \pm 15.3$  за диагностициране на КРК сред тяхната група пациенти с

ХВЧЗ [233]. Със средно 7.7 години по-рано се диагностицира КРК при пациентите с ХВЧЗ спрямо тези без съпътстващ УК или БК според Raja Ali и съавтори [234].

### 3.7.2 Степен на диференциация и хистоморфологични особености

Според Taylor и съавтори при пациентите с ХВЧЗ КРК е статистически значимо по-често ниско диференциран спрямо спорадичния КРК [232]. Renz и съавтори установяват сигнификантно по-голям дял на G3–4 на КРК сред пациентите с ХВЧЗ спрямо тези без съпътстващо ХВЧЗ [235]. В проучване на Li и съавтори, включващо общо 78 болни с ХВЧЗ и КРК, 51.7% са с умерено диференцирани G2 карциноми, като при 31.0% КРК има муцинозна компонента [233]. От друга страна, Vetter и съавтори в ретроспективно проучване установяват, че при пациентите с БК колит-асоциираният КРК е сигнификантно по-често верифициран като муцинозен или пръстен с камък спрямо тези с УК [236].

### 3.7.3 Стадий на диагностициране

Ording и съавтори не установяват различия в стадия по Duke между тези с УК и КРК спрямо тези с КРК без ХВЧЗ. От друга страна тези с БК имат по-ниска честота на тумори в стадий Duke's A и B и по-висока честота на тумори в стадий Duke's C и D спрямо тези без ХВЧЗ [230]. Сравнявайки пациенти със спорадичен КРК без придружаващо ХВЧЗ с болни с ХВЧЗ и КРК, Taylor и съавтори установяват, че болните с ХВЧЗ и ректален карцином се диагностицират в по-напреднал стадий спрямо тези с ректален карцином без ХВЧЗ, като не установяват разлика в стадия на диагностициране на неоплазията на колона между двете групи [232]. От друга страна, според Raja Ali и съавтори сигнификантно по-малко са КРК в IV стадий при ХВЧЗ спрямо тези без ХВЧЗ (12% срещу 22%  $p < 0.001$ ) [234]. Li и съавтори в своята група от 78 болни с ХВЧЗ и КРК установяват, че 50% от карциномите са в стадий I (18/78, 23.1%) и IIa (21/78, 26.9%) [233]. Vetter и съавтори установяват, че пациентите с БК с дебелочревно засягане се диагностицират в по-напреднал стадий с КРК спрямо тези с УК и КРК [236]. Averboukh и съавтори също установяват, че пациентите с БК се диагностицират с колит-асоцииран КРК в сигнификантно по-напреднал стадий от тези с УК. 83% от тези с БК се диагностицират, когато карциномът е локално авансирал или метастазирал спрямо 42.5% при тези с УК ( $P = 0.049$ ) [237].

### 3.7.4 Особенности при провеждане на хирургично лечение

Предоперативно болните с колит-асоцииран КРК по-често имат параклинични данни за анемия, по-високи стойности на СА 19-9 и по-често проявяват симптоми като илеус или субилеус спрямо тези със спорадичен [235]. При пациентите с ХВЧЗ и КРК често се

налага оперативната интервенция да се провежда в спешен порядък ( $p < 0.001$ ) [238]. Често при болните с ХВЧЗ и КРК се налага агресивна хирургия. Превалиращо при тях операциите са отворени и се осъществяват тотална колектомия или проктоколектомия [239][232]. Постоперативният болничен престой при болните с ХВЧЗ и КРК е по-дълъг от тези с КРК без съпътстващо ХВЧЗ [235][238][239]. Taylor и съавтори установяват сигнификантно по-често позитивни резекционни линии при болните с ХВЧЗ и КРК спрямо тези с КРК без съпътстващ БК или УК [232]. Renz и съавтори констатира трикратно по-висок риск за развитие на локален постоперативен рецидив при болните с ХВЧЗ и КРК спрямо тези с КРК без ХВЧЗ ( $p=0.004$ ) [235]. Ramsey и съавтори заключават, че болните с ХВЧЗ и КРК е по-вероятно да изявят постоперативни усложнения, дълбока венозна тромбоза и постоперативни инфекции спрямо групата с КРК без ХВЧЗ [239].

### **3.8. Колоректална дисплазия при ХВЧЗ**

Хроничното възпаление при болните с ХВЧЗ предизвиква генетични изменения и инициира туморогенезата на колит-асоциирания КРК по пътя на последователността „възпаление-дисплазия-карцином“ [58]. С терминът „дисплазия“ (синоними: интраепителна неоплазия) се описват преканцерозните лезии на ГИТ [240]. Налични са две класификации за описание на дисплазията в ГИТ - Виенската класификация и тази утвърдена за характеризиране на дисплазията в дебелото черво при ХВЧЗ [241][242]. Последната е разработена и утвърдена през 1983 година от група патолози. Според нея дисплазията при ХВЧЗ се класифицира и стадира като „негативна“ дисплазия, „неопределена“ дисплазия (IND) и позитивна за дисплазия. Последната от своя страна се подразделя на нискостепенна (low grade-LGD) и високостепенна (high grade-HGD) дисплазия [241]. С термина „негативна дисплазия“ се описва регенераторния епител. Когато в случаите на активно дебелочревно възпаление, патолозите не са категорични дали измененията са регенераторни или неопластични, се употребява терминът „неопределена дисплазия“ [243]. Вероятният път на развитие на колит-асоциирания КРК е последователността “негативна дисплазия - неопределена дисплазия- LGD – HGD - карцином“ като е възможно да се пропуснат един или повече етапи от туморната прогресия [64][244]. В мета-анализ Thomas и съавтори установяват 9 пъти повишен риск за КРК при диагностициране на LGD спрямо тези без дисплазия и 12 пъти по-висок риск при налична LGD за HGD и КРК спрямо тези без дисплазия [245]. В мета-анализ от 2017

година Fumery и съавтори установяват при пациенти с УК и LGD, че годишната честота за прогресия към КРК е 0.8%. При 450 пациента с УК, претърпели колектомия по повод LGD, 34 от тях имат синхронен КРК [246].

Утвърдена практиката при налична дисплазия при УК, същата да бъде преразгледана и потвърдена от втори патолог с експертен опит в областта на гастроинтестиналния тракт [247]. Правени са опити чрез имунохистохимично изследване да се различи реактивната атипия от истинската дисплазия. Brahimi и съавтори установяват висока позитивна предиктивна стойност (PPV) за детекция на дисплазия и съответно висока негативна предиктивна стойност (NPV) за отхвърляне на дисплазия при комбинирано имунохистохимично изследване с AMACR, p53 и Ki67 [248].

Дисплазията в спорадичните аденоми, хистологично наподобява на дисплазията при ХВЧЗ. Разграничаването е трудно. При дисплазията от дебелочревно възпаление, диспластичните клетки заемат обикновено цялата дължина на криптите, докато при спорадичните аденоми диспластичните клетки заемат горната част на неопластичните крипти, така наречената дисплазия отгоре-надолу (в англ. top-down) [58]. От друга страна, сератните лезии, водещи до КРК по така наречения сератен път, могат да се срещат и при пациентите с ХВЧЗ [249][250][251][252]. Все още с неясна роля започват да се трупат литературни данни за така наречените сератни епителни промени (SEC) при ХВЧЗ [253]. Johnson и съавтори заключават, че наличието на SEC се асоциира с ПСХ, голяма давност на ХВЧЗ и разпространено възпаление [254]. През 2017 година Parian и съавтори затвърждават необходимостта от стриктно проследяване на пациентите със SEC. Колективът установява, че пациентите с УК и SEC имат сигнификантно по-висока честота на дисплазия (23.4% срещу 5.3%) спрямо тези с УК без SEC [255]. От друга страна Atwaibi и съавтори не установяват пациентите с ХВЧЗ и SEC да се асоциират с повишен риск от дебелочревна неоплазия спрямо тези без SEC [256].

SCENIC консенсусът от 2015 година разбива някои добре познати до тогава парадигми в областта на дисплазията при ХВЧЗ, като отхвърля употребата на объркващите термини дисплазия-асоциирани лезии и маси (DALM), аденом-подобни и не-аденом подобни лезии като на тяхно място за класификация на диспластичните лезии препоръчва употребата на Парижката класификация, която разделя дисплазията на невидима и видима, като последната се подразделя на полипоидна и неполипоидна [10].

### **3.9. Ролята на аденомите като преканцерозни лезии за КРК при ХВЧЗ**

Последователността аденом-карцином, характерна за спорадичния КРК, е предложена през 1990 година от Fearon и Vogelstein [257]. Аденомите представляват 2/3 от всички

дебелочревни полипи. Локализиран преобладаващо в левия колон, те се диагностицират по-често при мъже отколкото при жени [258]. Хистоморфологично аденомите се подразделят на тубуларни, вилозни и тубуловилозни и имат различна степен на дисплазия [259]. Според петото издание на Световната здравна организация (СЗО) от 2019 година дисплазията на ГИТ се разделя на LGD и HGD [260]. Подобно на общата популация пациентите с ХВЧЗ също могат да развият аденом, който да се окаже допълнителен рисков фактор за КРК освен наличното дебелочревно възпаление. Появата на аденоми при тях може да е независимо от разпространението и активността на възпалението [261]. Dixon и съавтори сравняват честотата на аденомите в левия колон при пациенти с ХВЧЗ на възраст 55–64 години с контролна група. Те установяват дистални аденоми при трима пациенти с УК от общо 106 болни с ХВЧЗ спрямо 67 от общо 749 контроли (2.8% срещу 8.9%  $p=0.03$ ). Ниската честота на аденоми в левия колон затвърждава вероятните механизми за канцерогенезата при ХВЧЗ, различни от последователността „аденом-карцином“ [262]. Ben-Horin и съавтори също регистрират по-ниска честота на левостранните аденоми при болни с УК в сравнение с контролната група ( $P=0.005$ ). От друга страна, не установяват разлика в честотата на десностранный аденоми при пациенти с ограничено възпаление до левия колон спрямо контролите ( $p=0.9$ ). Колективът не установява разлика между честотата на аденомите при БК с тънкочревна локализация спрямо контролната група, докато при тези със засягане на колона тя е по-ниска от контролите [263]. Lee и съавтори в голямо ретроспективно проучване също констатира по-ниска честота на аденомите при ХВЧЗ спрямо общата популация. Честотата на аденомите при ХВЧЗ е 4.95% (64 от 1294 пациента) като мъжкият пол е по-засегнат. Аденоматозните лезии са превалиращо разположени в ректосигмоида [249]. Sonnenberg и съавтори установяват ниска честота на сератните аденоми, тубуларните аденоми и хиперпластичните полипи сред болни с ХВЧЗ и микроскопски колит спрямо контроли [264]. Съществуват различни теории за по-ниската честота на аденомите при пациенти с ХВЧЗ. Според една от тях повишената имунна реактивност вследствие на самото възпаление в мукозата, при тази популация пациенти е възможно да участва в елиминирането на прекурсорните аденоматозни клетки [263]. От друга страна, потенциалният протективен ефект на 5-аминосалициловата киселина (5-ASA) срещу появата на аденоми е дискутабилен [265]. В рандомизирано двойно сляпо плацебо, контролирано проучване, Terdiman проследяват ефекта на balsalazide върху малките полипи в ректосигмоида. Те не установяват сигнификантна редукция в средните

размери на най-големите полипи, както и не отчитат редукция в броя на полипите спрямо плацебо групата [265]. Друга причина за ниската честота на аденомите е, че самата възпалена лигавица може да затрудни отдиференцирането на аденоматозните полипи, изтъкнато от Rutter под формата на писмо до редактора [266]. Gordillo и съавтори установяват колоректални аденоми при 47 (11.7%) с УК от общо 403 пациенти с УК. Кумулативният риск за развитие на колоректален аденом е 4.7% на 10-та година, 16.7% на 20-та година, 23.6% на 30-та година и 34.4% на 40-та година от давността на УК. Според авторите по-голямата давност на УК и по-напредналата възраст на диагностициране на УК са независими рискови фактори за колоректален аденом [267].

### **3.10. Ролята на сератните лезии като преканцерозни лезии за КРК при ХВЧЗ**

Сератният път се явява алтернативен път за развитието на КРК [252] и сератни полипи могат да доведат до развитието на така наречените интервални карциноми [268]. Според ревизираното пето издание на СЗО от 2019 година за сератни колоректални лезии, сератните лезии се разделят на: хиперпластични полипи (HPs), сесилни сератни лезии (SSLs), сесилни сератни лезии с дисплазия (SSLD), традиционни сератни аденоми (TSAs) и неклассифициран сератен аденом [269][270]. Според новите препоръки HPs допълнително се подразделят на: HPs богати на гоблетови клетки (GCHP) и микровезикуларни HPs (MVHPs), като отпаднаха бедните на муцин (MPHP) [269][270].

Неизяснено е все още значението на сератните лезии при пациентите с ХВЧЗ [271]. Въпреки това се смята, че сератните полипи при ХВЧЗ проявяват сходни имунофенотипни и клиникодемографски характеристики като спорадичните сератни полипи [272]. Неизяснена остава и тяхната честота сред популацията с ХВЧЗ [273]. При пациенти с ХВЧЗ те могат да се открият в незасегнати и засегнати от възпалението зони от дебелочревната лигавица [271]. Lee и съавтори в свое проучване от 2017 година установяват честота от 1.39% за SSLs (18 от 1294 болни) и 0.31% за TSAs (4 от 1294) при болни с ХВЧЗ и колоректално засягане, като и двата типа сератни лезии са по-често срещани при женския пол. SSLs са предимно разположени в десния колон [249]. Brcic и съавтори в скорошно проучване от 2021 година анализират 65 лезии със сератна морфология (28 HPs, 21 SSL, 2 SSL с дисплазия, 9 TSAs с дисплазия и 5 възпалителни псевдополипи със хиперпластични/сератни промени на епитела) при 39 пациента с ХВЧЗ. Лезиите са предимно при болни с УК (82.1%), като преобладаващо са разположени в левия колон (49.2%), следвани от ректум (29.2%) и десен колон (21.6%). При 5 от

пациентите са установени синхронни аденоматозни лезии с LGD, като един от болните с TSA прогресира до аденокарцином след 61 месеца. В изследването SSL са по-често локализираны в десния колон спрямо HPs и TSAs [271]. В своето ретроспективно проучване, Yang и съавтори установяват, че SSLs са по-често при мъже като 73% от пациентите са с УК и средната давност на ХВЧЗ до SSLs е 12.7 години. Също така 90 % от тях са полипоидни и 64% са локализираны в десния колон [272]. Shen и съавтори установяват 115 пациента с ХВЧЗ с поне един сератен полип от общо 1150. С най-голяма честота са HPs следвани от SSLs като не е открит TSA и повечето полипи са разположени в левия колон и в зони на активно и предхождащо възпаление [273]. В проучването на Jackson и съавтори се установява, че SSLs са локализираны преобладаващо в десния колон и са предимно при тези с УК (68.0%). В сравнение с групата с HP тези с ХВЧЗ и SSLs имат повишен риск за синхронна, мултифокална видима дисплазия [274].

### **3.11. Скрининг и проследяване за КРК при пациенти с ХВЧЗ**

#### **3.11.1 Инициране на скрининг за КРК и интервали на проследяване**

В общата популация КРК се диагностицира преобладаващо след 50 - годишна възраст, но се отчита нарастване и на случаите на откриване на КРК и преди тази възраст [275]. Все повече се отделя внимание на необходимостта скринингът за КРК при пациенти с умерен риск да започне от 45 - годишна възраст [276]. Ендоскопското изследване при ХВЧЗ освен че има основополагащо значение за диагнозата, оценката на активността и контрола на заболяването, то се превръща и в основен метод за вторична профилактика на дебелочревния карцином при тази болестна единица [277][278]. Като инвазивно изследване ФКС крие своите потенциални усложнения [279]. Това заедно с потенциалните финансови разходи от провеждането на ендоскопското изследване налага необходимостта от предварителното ясно дефиниране и определяне на рисковите групи за КРК сред болните с ХВЧЗ [280]. Определянето на интервалите на проследяване е от основно значение. При дългите интервали има риск от развитието на интервални карциноми, а кратките интервали биха довели до натоварване на пациентите и значителни финансови разходи. На *таблица 1* са отразени препоръки за скрининга и проследяване за КРК при ХВЧЗ според AGA от 2021 година и на ECCO от 2017/2013 година.

**Таблица 1.** Отражава препоръките за скрининг и проследяване на КРК при пациенти с ХВЧЗ

| Научна общност                                                                        | Инициране на скринингова ФКС                                                                                        | Интервали на проследяване според риска                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Американска гастроентерологична асоциация (AGA) 2021 [179]</b>                     | 8-10 години след поставяне на диагнозата при всички ХВЧЗ с дебелочревно засягане<br>Веднага след откриването на ПСХ | Ежегодно проследяване: умерено към тежко възпаление (всяка екстензия); първа степен родственик (FRD) с КРК <50 год. възраст при диагнозата; множество псевдополипи; анамнеза за невидима дисплазия или високо рискова видима дисплазия преди < от 5 год.<br>На 2-3 години: леко възпаление (всяка екстензия); фамилна анамнеза за КРК (но не FRD с КРК <50 - год. възраст при диагнозата); белези на предхождащ тежък колит; анамнеза за невидима дисплазия или високо рискова видима дисплазия преди > от 5 год.; анамнеза за ниско рискова видима дисплазия преди < от 5 год.<br>На 5 години: непрекъсната ремисия от последната колоноскопия с “mucosal healing” от настоящото изследване плюс някои от <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\geq 2</math> последователни изследвания без дисплазия</li> <li>- Минимално разпространение (улцерозен проктит или &lt; 1/3 от колона при БК)</li> </ul> |
| <b>Европейската Крон и Колит организация (ЕССО) 2017/2013 (Само за УК) [180][281]</b> | 8 години след появата на симптомите                                                                                 | Ежегодно проследяване :<br>разпространен колит с тежко възпаление, ПСХ, стриктура или анамнестични данни за дисплазия през изминалите 5 години, фамилна анамнеза за КРК при първи родственик, диагностициран преди 50 год. възраст<br>След 2-3 години при разпространен лек/умерено тежък колит, псевдополипи и анамнестични данни за КРК при първи родственик, диагностициран над 50 год. възраст<br>След 5 години при всички останали                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

Не се налага включване в проследяващите програми за КРК на пациенти с УК с ендоскопски и хистологично ограничено възпаление само в ректум [180].

Доказани са ползите от ендоскопското проследяване на болните с ХВЧЗ [280]. Мета-анализ от 2018 година установява сигнификантно по-голяма честота на карциноми при непроследяваната група спрямо проследяваната група. Колективът установява по-често откриване на ранни КРК и по-ниска честота на асоциирана с КРК смъртност сред проследяваната спрямо непроследяваната група [280]. Lutgens и съавтори констатираат по-добра петгодишна преживяемост при пациенти с ХВЧЗ и КРК, провеждали ендоскопско проследяване спрямо непровеждащите такова. На фона на това сигнификантно в по-ранен стадий са КРК в групата на проследените болни спрямо непроследените с КРК [282].

### **3.11.2 Влияние на COVID-19 пандемията върху скрининга и проследяването за КРК**

Глобално е влиянието на пандемията от COVID-19 върху провеждането на гастроентерологичните ендоскопски процедури [283]. Alboraie и съавтори, допитвайки се до 163 ендоскописти от 48 държави и шест континента, установяват значителна редукция на ендоскопиите по време на пандемията. Проучването регистрира редуциране с над 80% на проведените езофагогастродуоденоскопии и ФКС по време на пандемията в сравнение с периода преди нейната поява [283]. Ерата на COVID-19 има като последица отлагането на редица планови гастроентерологични ендоскопски процедури [284]. Скринингът за КРК и оценката на възпалението при ХВЧЗ са едни от най-честите причини за преплануване на ФКС в пика на пандемията [284]. Негативната последица от това е забавяне на диагностицирането на КРК [285]. Към момента ендоскопското изследване се явява единственият надежден начин за провеждане на проследяване за КРК при пациенти с ХВЧЗ [286].

### **3.11.3 Способи за оптимално провеждане на скрининг и проследяване на КРК при ХВЧЗ**

С цел подобряване на видимостта за потенциалната дисплазия е необходимо оптимална дебелочревна подготовка и наличието на ремисия при ХВЧЗ [287]. Европейското дружество по гастроинтестинална ендоскопия (ESGE) също препоръчва провеждането на ендоскопско проследяване за неоплазия при пациенти с дългогодишен колит да става на фона на адекватна дебелочревна подготовка и липса на активност [288]. Friedman и съавтори посочват трудната поносимост на пациентите с ХВЧЗ към самата очистителна подготовка като водеща причина да не провеждат регулярно ендоскопско проследяване

[289]. Наличието на активност при проследяване, от една страна, ще затрудни хистопатологичната оценка, а от друга страна, и видимостта [287]. Baars и съавтори демонстрират способността на 20 мг. Prednisone за 14 дни да редуцира възпалението в мукозата преди провеждането на ендоскопско проследяване за КРК [290].

Съществуват определени показатели, при спазването на които може да се гарантира качествено провеждане на ФКС [291]. Според Американското дружество по гастроинтестинална ендоскопия (ASGE) е необходимо да се постигне  $\geq 90\%$  интубации на цекума при стандартни ФКС и  $\geq 95\%$  при скринингова такава [291]. Тези показатели все още не са заложени при провеждането на ендоскопско проследяване при ХВЧЗ [292]. Според експертното мнение на Iacucci и съавтори при провеждане на проследяваща ендоскопия при ХВЧЗ ендоскопистът трябва да се опита да достига същата честота на интубация на цекума като при скринингова ФКС в общата популация. Според колектива достигането до анастомозата или нео-терминалния илеум е необходимост при пациенти с хемиколектомия и друг вид операции [292]. Terheggen и съавтори изследват изпълнимостта на провеждането на илеоколоноскопии при болни с ХВЧЗ. Честотата на илеоколоноскопии е 94.6%, като основна причина за тяхното неосъществяване са непреодолими стриктури и неадекватна подготовка, като делът на умишлено прекратените ендоскопски изследвания е едва 0.7% [293].

При скринингова ФКС в общата популация времето за отстъпателно излизане с апарата трябва да е  $\geq 6$  минути [291]. В проучване от 2020 година Wong и съавтори установяват, че по-дългата продължителност на отстъпателното излизане с ендоскопа се асоциира с по-голяма честота на откриване на аденоми и SSLs [294]. Според експертното мнение на Iacucci и съавтори при скринингова ФКС с хромоендоскопия с багрила ендоскопистът е уместно да отдели 45 минути за провеждане на процедурата, като отстъпателното излизане предлагат да е поне 17 минути при пациенти с ХВЧЗ [292].

#### **3.11.4 Хромоендоскопията като метод за провеждане на скрининг и проследяване за КРК при пациенти с ХВЧЗ**

Според ASGE при проследяване за неоплазия при пациенти с дългогодишен колит е необходимо провеждането на виртуална хромоендоскопия (VCE) или DCE [288]. Употребата на хромоендоскопия като метод за провеждане на скрининг за КРК при пациенти с ХВЧЗ се затвърждава и в препоръките на AGA от 2021 година [179].

Хромоендоскопията може да се раздели на VCE като например Narrow-band imaging (NBI) технологията и на такава, при която се използват багрила (DCE) [58].

### 3.11.4.1 Хромоендоскопия с багрила

DCE може да бъде изпълнена като неселективна хромоендоскопия по хода на цялото дебело черво (панхромоендоскопия) или като такава, при която боята се впръсква целенасочено върху суспектирана лезия (таргетна хромоендоскопия) [295]. На две основни категории се разделят багрилата, използвани при DCE: контрастни и абсорбтивни [295]. Индиго карминът и метиленовото синьо са едни от най-често използваните багрила [296]. Индиго карминът е пример за контрастно багрило. Налично в прахообразна форма или като ампули, индиго карминът не взаимодейства с мукозата и не се реабсорбира. От друга страна, метиленовото синьо се реабсорбира от мукозата като за адекватно, хомогенно тъмно оцветяване са необходими приблизително 60 секунди. Поради намалена резорбция на метиленовото синьо дисплазията или възпалените участъци остават нецветени или светлосини [297]. Процентовата концентрация на багрилата в разтворите за хромоендоскопия може да варира като по-концентриран разтвор се използва при таргетна хромоендоскопия. Аплицирането на багрилото в колона може да се осъществи посредством помпа, спрей катетър [10]. Разработени са и таблетки за перорален прием с контролирано освобождаване и оцветяване на дебелото черво с метиленово синьо [298].

Оцетната киселина (АА) е хидрофилна карбоксилна органична киселина [299], с която е натрупан голям опит в приложението ѝ като багрило за откриване на ранен карцином на маточната шийка [300]. АА може да се използва и за по-добра визуализация на баретовата метаплазия на хранопровода [301]. Оскъден е опитът с употребата на АА като багрило за провеждане на дебелочревна хромоендоскопия [302]. Със своето малко молекулно тегло АА представлява най-малката мастна киселина и отстранява лесно мукусния слой, като лесно навлиза в криптите [299][303]. Wiessner и съавтори установяват, че употребата на АА заедно с NBI може да предиктира хистологията на дебелочревните полипи, като заедно с това значително подобрява визуализацията на техните граници в сравнение със само тяхната оценка с HD-WL [302]. Друг авторски колектив заключава, че посредством увеличителната хромоендоскопия с АА може точно да се оцени даден дебелочревен полип и да се предиктира на неговата хистология [304]. В скорошно проучване Galvarini Recabarren и съавтори демонстрират употребата на хромоендоскопията с АА за откриване и характеризиране на сератни лезии на дебелото черво [305]. Редица други автори изследват приложимостта и добрите ефекти от употребата на увеличителната ендоскопия с NBI заедно с АА в точното характеризиране на дебелочревните лезии при пациенти без ХВЧЗ [306][307].

Хромоендоскопията при пациенти с ХВЧЗ все още не се прилага повсеместно в клиничната практика [308]. Потенциалните причини за това могат да се обвържат с необходимостта от опитен екип, както и с потребността от наличие на съответното оборудване и материали, които оскъпяват изследването, и не на последно място с голямата продължителност на DCE [292]. По-продължителното изследване при DCE може да наложи седиране на болния с всички изхождащи от това рискове [309]. По-голямата продължителност при DCE е възможно да има и своите позитивни страни поради доказаната правопрпорционална зависимост между по-голямата продължителност на ендоскопията с честотата на откриване на неоплазия [310]. Toruner и съавтори в ретроспективно проучване, публикувано през 2005 година, са първите, които демонстрират, че по-продължителното ендоскопско изследване се асоциира с откриването на плоска дисплазия при пациенти с ХВЧЗ. Всяка допълнителна минута към общото време на ФКС повишава честотата на детекция на плоска дисплазия с 3.5% ( $P=0.0157$ ) [311].

#### **3.11.4.2 NBI като метод за виртуална хромоендоскопия**

Съществуват различни технологии, при които не се употребяват багрила, разработени от трите големи производители на ендоскопска техника за съответните им ендоскопски платформи като : NBI (Olympus Medical Systems, Tokyo, Japan); автофлуоресцентното изобразяване (AFI) отново на Olympus; Flexible spectral imaging color enhancement (FICE) на Fujifilm; i-Scan digital contrast (I-SCAN) на Pentax както и разработената от тях конфокалната лазерна ендомикроскопия (CLE) [312].

При NBI се филтрира осветителната светлина, като се използва предимно синята и зелената светлина. Синята светлина се абсорбира от капилярите в мукозата, а зелената навлиза в дълбочина в субмукозата и се отразява от съдовете, като по този начин се повишава контраста между съдовете и заобикалящата ги тъкан [312]. NBI се използва лесно, включва се и се изключва с помощта на единичен бутон на ендоскопа и не се налага употребата на багрила, което спестява време и средства [313]. В SCENIC консенсусът, публикуван 2015 година, се твърди, че при провеждане на проследяване с HD-WLE не се препоръчва заместването на хромоендоскопията с багрила с NBI [10]. Ignjatovic и съавтори не откриват сигнификантна разлика в детекцията на дисплазия между NBI и HD-WLE при болни с ХВЧЗ [314]. До такова становище достигат и Van Den Broek и съавтори [315]. От своя страна Bisschops и съавтори не откриват сигнификантна разлика в детекцията на неопластични лезии при болни с дългогодишен УК в ремисия между HD-DCE и NBI. В полза на NBI обаче е сигнификантно по-краткото време за

отстъпателно излизане с ендоскопа спрямо HD-DCE, както и лесната му употреба дори при субоптимално почистване на червото [316]. Всичко това резултира до това в настоящите препоръки освен DCE като нейна алтернатива да се препоръчва и провеждането и на VCE като например NBI [179][288].

### **3.12. Random биопсии за откриване на колоректална дисплазия при пациенти с ХВЧЗ**

В миналото се е препоръчвало вземането на 2-4 биопсии на случаен принцип (random) на всеки 10 см. по хода на цялото дебело черво, както и допълнително вземане на биопсии от суспектните лезии [317]. Random биопсиите имат редица недостатъци, въпреки че могат да служат като метод за детекция на дисплазия [318]. В ретроспективно проучване, публикувано още през 2004 година, Rutter и съавтори заключават, че преобладаващо дисплазията при ХВЧЗ е видима за ендоскописта [319]. Чрез random биопсиите се оценява много малка част от общата дебелочревна повърхност, възлизаща на по-малко от 0.1% [320][321][318]. Ако се вземат 40 random биопсии с диаметър на форцепса на биопсичната щипка от  $2 \text{ mm}^2$  при средна обща площ на дебелото черво от приблизително  $2700 \text{ cm}^2$ , само 0.03% от общата повърхност на дебелото черво ще може да бъде оценена за дисплазия [322]. Освен това провеждането на random биопсии ангажира повече вниманието на ендоскописта към вземането на самите биопсии отколкото към щателната инспекция на мукозата и се оказва скъпо и трудоемко [297][323][324]. При взети 1505 random биопсии ще се установи средно 1 дисплазия [324]. Rutter и съавтори заключават, че панхромоендоскопията с индиго кармин и таргетни биопсии на суспектните лезии е по-добър метод за детекция на дисплазия от random биопсиите, при които в 2904 спесимени от 100 пациенти с дългогодишен разпространен УК не е открита дисплазия [325]. От друга страна, Watanabe и съавтори считат, че random биопсиите са също толкова ефективни за детекция на неопластични лезии при УК, колкото таргетните биопсии. В групата с random биопсии продължителността на изследването е сигнификантно по-голяма (41.7 мин. vs. 26.6 мин.,  $p < 0.001$ ) както и средният брой биопсии на всяко изследване са сигнификантно повече (34.8 срещу 3.1,  $p < 0.001$ ) спрямо групата с проведени таргетни биопсии, което прави таргетните биопсии финансово по-изгодни [326]. Избягването на вземането на random биопсии по време на СЕ все пак означава да не се вземе никакъв биопсичен материал, ако не се обективизира суспектна лезия [327]. Вземането на биопсии при болни с ХВЧЗ от различни сегменти на колона има значение за оценка на разпространението на

възпалението и така наречения ‘mucosal healing’ [247]. Трябва да се има предвид и фактът, че в някои случаи дисплазията може да не се види при СЕ, но да се установи от взетите random биопсии [327]. Moussata и съавтори смятат, че наличието на съпътстващ ПСХ, анамнеза за предхождаща неоплазия и тръбовиден вид на колона, са независими фактори за установяване на дисплазия при спазване на протокола за вземане на random биопсиите и препоръчват тяхното провеждане в съответните случаи [327]. Според препоръките на ESGE от 2019 година при високо рискови пациенти: със съпътстващ ПСХ, тръбовиден колон, анамнеза за неоплазия на колона и стриктури е уместно заедно с СЕ с таргетни биопсии да се вземат и random биопсии от всеки 10 см. по протокол [288]. Според препоръките на AGA, публикувани 2021 година, не следва да се вземат random биопсии при провеждане на VCE или DCE с ендоскоп с висока разделителна способност, но следва вземането на такива да се обсъди в случаите, в които пациентите имат съпътстващ ПСХ или история за дисплазия. Заедно с това random биопсии могат да се вземат от зони с лоша видимост за ендоскописта и в зони с известна в миналото дисплазия [179].

### **3.13. Ендоскопска класификация на колоректалната дисплазия при ХВЧЗ**

За фенотипното характеризиране на диспластичните лезии при болни с ХВЧЗ SCENIC консенсусът, публикуван 2015 година, утвърждава така наречената Парижка класификация. Използваните в миналото термини като DALM, аденом-подобни и не-аденом подобни лезии са изоставени. Според Парижката класификация диспластичните лезии при ХВЧЗ се разделят на две големи групи - видими и невидими. Последните са тези, които се верифицират хистологично след взети random биопсии и не се обективизират при ендоскопското изследване [10][328]. Според Парижката класификация видимите диспластични лезии при болни с ХВЧЗ се класифицират на: полипоидни и неполипоидни. Полипоидните лезии се дефинират като лезии, които изпъкват  $\geq 2.5$  мм. от лигавицата към лумена и допълнително се подразделят на педункулирани (прикрепени към лигавицата с краче) и сесилни (прикрепени към лигавицата без наличието на краче или такива на широка основа). Неполипоидните лезии се определят като такива, които изпъкват  $< 2.5$  мм. към лумена на червото или на такива, които въобще не изпъкват над околната лигавица. Неполипоидните се подразделят от своя страна на повърхностно повдигнати (с изпъкналост, но  $< 2.5$  мм. над мукозата), плоски (без изпъкналост над околната лигавицата) и лезии с депресия (част от лезията се намира под нивото на околната лигавица). В зависимост от границите на лезията спрямо

околната лигавица, Парижката класификация ги подразделя на такива с ясно отграничени граници и на такива, чиито граници не могат да се отграничат от околната лигавица [10][328]. Още през 2004 година Rutter и съавтори установяват, че преобладаващо дисплазията при УК е видима [319]. Като практически съвет консенсусът на AGA изтъква необходимостта при наличие на видима дисплазия същата да бъде охарактеризирана в зависимост от нейната големина, морфология, видимост на границите, локализация, наличие на улцерация, възможност за ендоскопска резекция, локализация в настоящо или предходно възпаление, както и какъв метод е използван за нейната визуализация [179]. SCENIC консенсусът не взема отношение по проблема за ендоскопската класификация на лезиите, която би предиктирала хистологичната им верификация и тяхната инвазивност [10][329]. Отдиференцирането на неопластичните от ненеопластичните дебелочревни лезии въз основа на техните съдови промени и повърхностна архитектура е от изключително важно значение [330]. Това създава необходимостта от използването на ендоскопски класификации, които биха могли да предиктират хистологичната верификация на лезиите [331][332].

### **3.13.1 Kudo класификацията за характеризирание на колоректални лезии при пациенти с ХВЧЗ**

Отворите на криптите на дебелото черво са посочени като ямки или „pits“. Специфичното разположение на отворите на жлезите при различни видове лезии се обозначава с термина „pit pattern“. Kudo и съавтори са първите, според които правилната оценка на „pit patterns“ на лезията при увеличителна хромоендоскопия с багрила може акуратно да различи бенигна от малигна лезия. Същият колектив определя пет типа „pit pattern“, които могат с голяма точност да предиктират хистологичната верификация на лезиите. Тип I са с кръгли ямки; тип II са със звездовидни или папиларни ямки; тип III се подразделят на две- IIIs с малки кръгли тубуларни ямки (по-малки от тип I) IIIL-кръгли и тубуларни ямки (по-големи от тип I), тип IV са с разклонени или мозъкоподобни ямки, тип V са с нарушена структура и неправилни. Докато тип I и II описват бенигнени промени (нормална лигавица, хиперпластични или възпалителни полипи) и се обозначават като „non-neoplastic pit pattern“, то тип III-V описват с висока специфичност и чувствителност малигнени и неопластични изменения и се определят като „neoplastic pit pattern“ [331][330][333]. Когато „pit pattern“ на лезията не може да се причисли към никоя от гореописаните типове, същият се определя като неклассифицируем [334]. Предиктиране хистологията на лезиите при пациенти с ХВЧЗ чрез Kudo класификацията е противоречива особено когато не се използва увеличителна ендоскопия [335][336].

Оценката на лезиите според „pit patterns” при болни с ХВЧЗ може да бъде подвеждаща поради факта, че дебелочревната мукоза при тези болни в резултат на дългогодишното възпаление е видоизменена и регенераторните изменения могат да разкрият Kudo pit pattern III и IV [329][337]. Според Kiesslich и съавтори преобладаващо неопластичните лезии при болни с ХВЧЗ се характеризира по Kudo като тип III-V при увеличителна ендоскопия с хромоендоскопия с метиленово-синьо докато тип I и II са характерни за възпалителни или хиперпластични лезии [338]. Nata и съавтори затвърждават, че Kudo III-IV кореспондира с дисплазия, но и установяват, че не малка част от бенигнени лезии също могат да демонстрират pit pattern тип III и IV, което поставя отново под въпрос приложимостта на Kudo класификацията при болни с ХВЧЗ [337]. Според Aladrén и съавтори когато ендоскопистът опише дадена лезия като малко вероятна да е диспластична (Kudo I или II), вероятността за корелация с хистологичната верификация е много висока, докато при лезия с голяма вероятност за дисплазия (Kudo > III), вероятността за корелация с хистологичното заключение е ниска и част от тях може да не са диспластични [339]. Shinagawa и съавтори заключават, че съществува добра корелация между неопластичния pit pattern III, IV и V при УК с наличието на дисплазия или колит-асоцииран карцином. 22.6% от диспластичните лезии и колит-асоциираните карциноми имат бенигнен „pit pattern“ (Kudo I или II). Така провеждането само на таргетни биопсии на лезии с (Kudo > III) има потенциала да пропусне диспластична лезия или дори карцином [334]. Carballal и съавтори детерминират някои белези, асоцииращи се с дисплазия при болните с ХВЧЗ. Локализация на лезията в проксималния колон, изпъкналата морфология (Is, Ip), неопластичен pit pattern (III–V) и неразличимите граници са предиктори за хистологично верифициране на дисплазия. Комбинирането на тези 4 фактора предиктира дисплазия с точност 85% [340]. Позовавайки се на SCENIC консенсусът Sugimoto и съавтори изследват характерните морфологичните белези на HGD при болни с УК. Според тях нито една HGD не притежава Kudo тип I или II и преобладаващо HGD има неполипоиден фенотип (повърхностно повдигнати, плоски или лезии с депресия), като основно се открива в ректум или сигма [341].

По отношение на PPs Rezapour и съавтори установяват, че преобладаващо невъзпалените PPs имат Kudo pit pattern I. Идентифицирането на невъзпалените PPs по време на ендоскопия ще предотврати ненужното им биопсиране или ендоскопско отстраняване [342]. Според Sussman и съавтори характерни белези на PPs са: повърхностна мукозна ранимост и улцерации, наличието на фибринова шапка, външен

вид като на придатък, централна тъмна зона, заобиколена от по-светла (halo sign) при DCE, клъстери от полипи и бял ексудат върху гладка повърхност [343].

Не е ясно дали pit pattern може да бъде оценен посредством NBI [336]. East и съавтори през 2006 година са първите, които използват NBI и увеличителна ендоскопия за откриване и разграничаване на дисплазията при пациент с УК. Те заключават, че за правилното отдиференциране на неопластичните от бенигнените лезии чрез NBI и увеличителна ендоскопия само въз основа оценката на лезии по Kudo не е достатъчна поради факта, че DALM проявяват разнообразен pit pattern дори бенигнен като Kudo II, а възпалителните полипи неопластичен Kudo IV. Така оценката на pit pattern и капилярния съдов интензитет повсеместно може да спомогне за отдиференцирането на диспластичните лезии поради по-изразената капилярна гъстота при последните [344]. Bisschops и съавтори заключават, че оценката на лезиите като Kudo I или II чрез неувеличителна HD-NBI има висока негативна предиктивна стойност за отхвърляне на дисплазия [336].

### **3.13.2 JNET класификацията за характеризиране на колоректални лезии при пациенти с ХВЧЗ**

През 2012 година е утвърдена NBI Международна колоректална ендоскопска (NICE) класификация, която характеризира полипите въз основа на цвета на лезията, съдовата структура и вида на нейната повърхност, като в зависимост от това се детерминират 3 типа полипи: тип 1 са хиперпластични, тип 2 са аденоми и тип 3 са инвазивни карциноми [332][345]. През 2014 година с цел да се отстранят недостатъците на NICE класификацията е създадена и утвърдена The Japan NBI Expert Team (JNET) класификация. Използвайки увеличителна ендоскопия с NBI, JNET класификацията подразделя колоректалните полипи на тип 1, 2A, 2B и 3 въз основа на повърхностния и съдовия „pattern“. Тип 1 корелира с хиперпластична/нормална лигавица, тип 2A с аденом с LGD, тип 2B аденом с HGD и тип 3 карцином със субмукозна инвазия [346]. Kawasaki и съавтори оценяват употребата на JNET и Kudo класификацията чрез увеличителна ендоскопия с NBI за правилно охарактеризиране на неопластичните лезии при болни с ХВЧЗ. Те установяват, че тип 2A, 2B и 3 от JNET корелира с хистопатологичната диагноза съответно с LGD/HGD, HGD и субмукозен инвазивен карцином. Оценката на лезиите като тип III-V по Kudo също предиктира дисплазия или карцином [347].

### **3.13.3 Frankfurt Advanced Chromoendoscopic IBD Lesions (FACILE) класификацията за характеризиране на колоректални лезии при пациенти с ХВЧЗ**

През 2019 година за различаването на неопластични от не-неопластични лезии при болни с ХВЧЗ е въведена FACILE класификацията, при която не се налага оценката по Kudo. Основните предиктори за неоплазия са неполипоидния фенотип, неправилната съдова архитектура, неправилния повърхностен „pattern“, както и белезите на възпаление в самата лезия. Диагностичната точност достига 85%. Тази класификация позволява на ендоскописта в реално време да предиктира хистологичната верификация с последващо вземане на съответните терапевтични мероприятия [329].

### **3.14. Ендоскопско лечение на колоректалните диспластични лезии при ХВЧЗ**

SCENIC консенсусът ясно дефинира коя лезия при болните с ХВЧЗ може да бъде отстранена ендоскопски. Ендоскопски резектабилна е тази лезия, чиито граници са ясно отграничени; лезията изглежда е напълно отстранена при визуална инспекция след ендоскопска резекция; биопсичните спесимени в непосредствена близост до резецираното място не съдържат дисплазия; хистологичната ѝ верификация предполага възможността за ендоскопско отстраняване [10]. Според препоръките на AGA от 2021 година трябва да се проведе ендоскопска резекция при всички добре очертани лезии, без признаци на инвазия в дълбочина и при липса на сигнификантна субмукозна фиброза [179]. Резултираната от възпалението субмукозна фиброза може да повиши риска от усложнения при ендоскопското лечение и да се асоциира с чести рецидиви [348]. Фиброзата обяснява и лошото повдигане на лезията при опит за ендоскопско лечение „nonlifting sign“, което при болни без ХВЧЗ би се тълкувало като белег за инвазивност [349].

Към момента липсва консенсус, който да оптимизира необходимата дистанция от резекционните линии за вземане на биопсиите, както и самия брой на биопсиите за изключване на дисплазия [350]. От друга страна, ten Nove и съавтори установяват ниска честота на дисплазия в биопсични спесимени от мукозата, заобикаляща диспластичните лезии. Колективът заключава, че благодарение на иновативните ендоскопски методи границите на диспластичните лезии преди ендоскопска резекция се обективизират добре и поставят под въпрос полезността и финансовата изгода от вземането на биопсии от мукозата около диспластичните лезии [351].

За лечение на колоректални лезии могат да се използват различни методи като ендоскопската мукозна резекция (EMR), ендоскопската субмукозна дисекция (ESD) и

хибридни методи на EMR [352][353][354]. В мета-анализ Wanders и съавтори установяват ниска честота на поява на КРК след проведена ендоскопска резекция на полипоидни лезии при болни с дългогодишен УК за период на проследяване от 54 месеца [355].

В случаите на големи размери на лезията (>20мм.), изразената субмукозна фиброза, провеждането на ESD представлява алтернативна опция [356]. За провеждането на ESD при болни с ХВЧЗ е необходимо наличието на ендоскопист с голям опит поради натрупването на субмукозна мастна тъкан и наличието на фиброза в резултат на възпалението [292]. Gore през 1992 година заключава, че субмукозата при пациенти с УК е силно задебелена с масивно отлагане на мазнини [357]. Значителният депозит от мастна тъкан в субмукозата затруднява провеждането на ESD чрез редуциране на видимостта и съответно повишава продължителността на процедурата [358][359]. Въпреки че няма точно обосновани препоръки за провеждането на ESD, при болни с ХВЧЗ са налични някои насоки: подлежащото ХВЧЗ да е под контрол чрез медикаментозно лечение; лезията да няма белези на инвазивен карцином; да е налице ремисия около потенциалната за манипулиране лезия, пациентите да са в клинична ремисия и за предпочитане е манипулацията да се проведе от опитен ендоскопист в областта на ендоскопското проследяване на болни с ХВЧЗ и провеждане на ESD [360]. Първият моноцентричен опит от САЩ с ESD при болни с ХВЧЗ е публикуван като кратко съобщение. Осъществена е ESD на 7 пациенти с ХВЧЗ (5 с УК 2 с БК) за периода 2014-2017 година от един и същ ендоскопист. Пълно отстраняване на лезиите en bloc е постигнато при 6 пациенти от болните като при един се е наложило лапароскопски асистирана резекция поради липса на адекватно повдигане на полипа. Не са наблюдавани перфорация или сигнификантно кървене [361]. Suzuki и съавтори декларират постигане на en bloc чрез ESD при 29 от 32 (91%) неопластични лезии при болни с УК като R0 е постигната в 79% [358]. Yang и съавтори постигат en bloc и R0 в 93.3% и 80% от случаите съответно. За среден период на проследяване от 24.7 месеца е наблюдаван локален рецидив в двама пациенти (14.3%) [362].

При откритие на невидима за ендоскописта дисплазия, т.е. такава, която е открита при random биопсии, изследването е необходимо да се повтори от опитен ендоскопист с ендоскоп с висока разделителна способност и с впръскване на багрила с вземане на ненасочени биопсии в зоната на предполагаемата дисплазия. При откритие на невидима мултифокална HGD или невъзможна за ендоскопска резекция видима дисплазия е

уместно болният да се насочи към колектомия. Потенциално възможната за ендоскопска резекция дисплазия е уместно да се отстрани [179].

### **3.15. Първична превенция (химиопрофилактика) срещу развитието на КРК при пациенти с ХВЧЗ**

Съществуват два основни типа превенция срещу развитието на КРК при пациенти с ХВЧЗ: първична и вторична [277]. Основен метод за вторична профилактика на дебелочревния карцином при пациентите с ХВЧЗ е ендоскопското изследване. При първичната профилактика могат да се употребяват медикаменти (химиопрофилактика), които потискайки възпалението, редуцират риска за колит-асоцииран КРК [277]. Химиопрофилактиката съвместно с ранното ендоскопско откриване и отстраняване на преканцерозните лезии представляват двата основни подхода за редукция на риска от КРК не само в общата популация, но и при болните с ХВЧЗ [363][XII][XIII]. Противоречиви са данните за потенциалните химиопрофилактични свойства на употребяваните за лечение на ХВЧЗ медикаменти, което води и до противоречиви препоръки за приложението им с тази цел [364][179][365].

#### **3.15.1 Ролята на месалазина в химиопрофилактиката на КРК при пациенти с ХВЧЗ**

5-ASA или месалазинът е структурен аналог на аспирин [366], но за разлика от него е безопасен за употреба, не се асоциира с тежки странични ефекти и не проявява токсичност върху ГИТ [90][367]. Според последните препоръки на ЕССО от 2022 година месалазинът, прилаган под различни форми в зависимост от екстензията на заболяването, е един от основните медикаменти при болни с УК [184]. От друга страна, в своите препоръки ЕССО се изказва срещу употребата на месалазин за индукция на ремисия при пациенти с БК [368]. Месалазинът е аналог на аспирин [366], последният има потенциала да редуцира честота на възникване на КРК и дебелочревни аденоми [82][81]. Към момента са противоречиви данните за химиопрофилактичния ефект на месалазина [364]. Според третата ревизия на консенсуса за УК на ЕССО, приемът на месалазин може да редуцира риска за КРК при УК [180]. В препоръките на АГА от 2021 година се подчертава неяснотата по отношение на химиопрофилактичния ефект на месалазин поради конфликтните резултати за това негово действие [179]. На молекулярно ниво 5-ASA може да въздейства върху редица механизми, които вземат участие в канцерогенезата на КРК. Предполага се, че 5-ASA потиска пролиферацията, подпомага апоптозата и притежава антиоксидантно действие [367][369]. Смята се, че 5-ASA потиска пролиферацията, като води до акумулиране на клетките във фаза S на

клетъчния цикъл [370]. 5-ASA, подобно на НСПВС, потиска оста циклооксигеназа 2/простагландини, NF- $\kappa$ B и Wnt/ $\beta$ -catenin сигналния път, като допълнително инхибира EGFR [90]. EGFR има важно значение в дебелочревната канцерогенеза. Имунохистохимично експресията на EGFR е установена както в КРК така и в диспластичните лезии при болни с ХВЧЗ [371]. 5-ASA има потенциала да потисне Wnt/ $\beta$ -catenin сигналния път, който е един от най-важните за прогресията аденом-карцином [367][372]. Месалазинът може да въздейства и върху пероксизомно-пролиферираща-активиращ рецептор гама (PPAR- $\gamma$ ), който е повсеместно експресиран в колона и участва в контролирането на процесите на диференциация, пролиферация и апоптоза [373][374]. В миши модели активирането на PPAR- $\gamma$  предотвратява образуването на аберантни крипти и формирането на КРК [375][376]. 5-ASA може да потисне растежа, подвижността, клетъчното прикрепяне и инвазията на *E.coli*. 5-ASA също така може да намали индуцираната от rks-позитивните *E.coli* увреда на клетъчната ДНК [377]. Reinacher-Schick и съавтори оценят въздействието на месалазин върху дебелочревната мукоза. Предписан перорално при пациенти, след като са претърпели ендоскопска полипектомия на спорадични полипи, колективът установява, че месалазинът индуцира апоптозата и потиска пролиферацията на клетките в мукозата, като по този начин 5-ASA има потенциала да предотврати рецидив на аденоматозните полипи и съответно да предотврати появата на КРК [378]. Прилаган под формата на клизми при пациенти със спорадичен КРК на ректум и сигма, месалазинът отново предизвиква повишение на апоптозата на туморните клетки [379]. В популационно-базирано проучване Pinczowski и съавтори през 1994 година са първите, които загатват за протективния ефект от лечението със sulfasalazine срещу появата на КРК при болни с УК [380]. Това заключение поражда големия интерес към химиопрофилактичните възможности на 5-ASA и води като последица до голям брой проучвания [381][382]. Докато едни проучвания отчитат потенциален протективен ефект от приема на 5-ASA за развитието на КРК при пациенти с ХВЧЗ [383][384][385], други не доказват химиопрофилактичния ефект на 5-ASA [191] [386]. Qiu и съавтори в мета-анализ и систематично ревю заключават, че употребата на 5-ASA се асоциира с намален риск от развитие на дисплазия/КРК при болни с ХВЧЗ в клинично-базираните проучвания, но не и в популационно-базираните. Колективът счита, че по-голяма полза от 5-ASA имат тези с УК, отколкото тези с БК [382]. В мета-анализ Bonovas и съавтори заключават, че 5-ASA редуцира риска от колоректална неоплазия при болните с УК, но не при тези с БК [381].

### 3.15.2 Ролята на тиопурините в химиопрофилактиката на КРК при пациенти с ХВЧЗ

Тиопурините, към които спадат azathioprine (AZA) и неговият аналог mercaptopurine, се използват широко в лечението на пациенти с УК и БК [184][368][XIV][XV]. Според последния консенсус на ЕССО за злокачествени заболявания при пациенти ХВЧЗ, публикуван 2015 година, се заключава, че пациентите на терапия с тиопурини имат повишен риск за развитието на злокачествени заболявания и в частност на лимфоми и немеланомни кожни карциноми [387]. От друга страна обаче, способността на тези медикаменти да потискат колоректалното възпаление при ХВЧЗ поставя възможността те да профилактират и развитието на КРК при тези болни [90]. Подобно на 5-ASA, данните за протективните способности на тиопурините срещу появата на КРК при болните с ХВЧЗ остават противоречиви, но са и значително по-оскъдни [363]. Първият мета-анализ, демонстриращ потенциалния химиопрофилактичен ефект на тиопурините срещу появата на колоректална неоплазия при болни с ХВЧЗ, е публикуван от Gong и съавтори през 2013 година [388]. Година по-късно в друг мета-анализ Jess и съавтори не откриват сигнификантен протективен ефект от употребата на тиопурините срещу появата на дебелочревна неоплазия [389]. В проучване от 2017 година Carrat и съавтори отхвърлят потенциалния протективен ефект на тиопурините [363]. Lu и съавтори в мета-анализ от 2018 година установяват протективен ефект на тиопурините срещу развитието на колоректална неоплазия при болните с УК ( $p = 0.006$ ), но не и при пациентите с БК ( $P = 0.535$ ). Тиопурините могат да намалят риска от КРК ( $p = 0.001$ ), КРК/HGD ( $p = .001$ ), но не могат да редуцират риска само от дисплазия ( $p = 0.589$ ) [390].

### 3.15.3 Ролята на статините в химиопрофилактиката на КРК при пациенти с ХВЧЗ

Редица проучвания разкриват противотуморния ефект на статините. Статините имат потенциала да индуцират фероптозата, апоптозата и да регулират автофагията [391]. В израелско популационно-базирано проучване Samadder и съавтори са едни от първите, които демонстрират протективен ефект от дългогодишната употреба на статини от поне 5 години срещу появата на КРК при болни с ХВЧЗ [392]. Ananthakrishnan и съавтори включват в проучването си 11 001 болни с ХВЧЗ, като 12.3% са категоризирани като употребяващи статини. Последните са предимно мъже, пушачи и са по-възрастни и с по-изразен ко-морбидитет спрямо неупотребяващите статини. 3% от болните с ХВЧЗ, неупотребяващи статини, развиват КРК спрямо 2% от групата лекувани със статини. Колективът заключава, че е налице обратна връзка между употребата на статини и появата на КРК при болни с ХВЧЗ [393]. От друга страна, Shah и съавтори не установяват

разлики в честотата на дисплазията и КРК сред употребяващите и неупотребяващите статини пациенти с ХВЧЗ и заключават, че статините не проявяват химиопрофилактичен ефект [394].

#### **3.15.4 Ролята на anti-TNF-alfa агентите в химиопрофилактиката на КРК при пациенти с ХВЧЗ**

TNF- $\alpha$  регулира клетъчното оцеляване и растеж чрез активирането на онкогенните сигнални пътища NF- $\kappa$ B и Wnt/ $\beta$ -catenin. *In vivo* и *in vitro* TNF- $\alpha$  има потенциала да уврежда ДНК чрез стимулиране производството на свободни радикали [66]. В миши модели ясно е дефинирано значението на TNF- $\alpha$  за инициацията и прогресията на колит-асоциирания КРК. Прилагането на антагонист на TNF- $\alpha$  при същите модели освен че отчита редукция на възпалителния инфилтрат в мукозата, е отчетена редукция в броя и размерите на колит-асоциираните карциноми [395]. Способността на anti-TNF- $\alpha$  агентите да редуцират дебелочревното възпаление отново ги прави потенциални химиопрофилактици срещу появата на колит-асоцииран КРК [396]. Единични са проучванията, изследващи потенциалния химиопрофилактичен ефект на анти-TNF- $\alpha$  агентите [364]. Fidder и съавтори изследват дългосрочната безопасност на лечението с infliximab, като проследяват 734 болни на терапия с анти-TNF- $\alpha$  агента и 666 контролни пациенти с ХВЧЗ, които не провеждат лечение с този тип медикамент. Докато 8 от пациентите в контролната група развиват КРК, нито един от групата, лекувана с infliximab, не развива тази неоплазия [397]. В датско мултицентрично проучване Baars и съавтори също заключават, че лечението с анти-TNF- $\alpha$  агент редуцира риска от появата на КРК [191]. Данни от националния датски регистър установяват, че лечението с TNF- $\alpha$  антагонисти не се асоциира с намален риск от КРК при болни с ХВЧЗ [398].

#### **3.15.5 Ролята на кортикостероидите в химиопрофилактиката на КРК при пациенти с ХВЧЗ**

Eaden и съавтори през 2000 година са едни от първите, които установяват обратна корелация между лечението със системни и локални стероиди и появата на КРК при болни с УК [399]. Velayos и съавтори отчитат протективен ефект при лечение с кортикостероиди повече от 1 година [91]. Според друг колектив приемът на орални кортикостероиди не проявяват нито протективно действие, нито представлява рисков фактор за развитието на КРК при пациенти с БК [400]. Данните за химиопрофилактичното действие на кортикостероидите по отношението на дебелочревния карцином при болни с ХВЧЗ към момента са противоречиви.

Страничните ефекти от тяхната продължителна употреба по-скоро превалява над техния потенциален протективен ефект [401].

### **3.15.6 Ролята на UDCA в химиопрофилактиката на КРК при пациенти с ХВЧЗ**

UDCA е синтетична жлъчна киселина, която подпомага секрецията на жлъчка, притежава противовъзпалително действие и потиска клетъчната увреда [402][403]. Tung и съавтори са първите, които установяват редукция на честотата на дисплазията при пациенти с УК и ПСХ, лекувани с ursodiol, спрямо тези, които не са приемали този медикамент [404]. Две години по-късно през 2003 година Pardi и съавтори заключават, че лечението с UDCA редуцира с 74% риска от колоректална неоплазия при болни с УК и ПСХ [405]. Мета-анализ и систематично ревю, публикувано през 2013 година, не установява протективен ефект на UDCA срещу развитието на колоректална неоплазия при пациенти с ХВЧЗ и съпътстващ ПСХ [406]. Eaton и съавтори дори считат, че продължителната употреба на високи дози UDCA от 28-30 мг/кг/дневно се асоциират с по-висок риск от развитието на дисплазия и КРК при пациенти с УК и ПСХ спрямо пациентите на плацебо терапия (HR: 4.44, 95 % CI: 1.30–20.10, p=0.02) [407]. Асоциацията между употребата на високи дози на UDCA и повишения риск от КРК хипотетично могат да се асоциират с повишените серумни нива на литохолевата киселина. Последната се установява повишена при пациенти с УК и ПСХ, лекувани с високи дози UDCA [408]. Lindström и съавтори установяват, че продължителната употреба на 17–23 мг/кг/дневно UDCA не профилактира от дебелочревна неоплазия при пациенти с ХВЧЗ и съпътстващ ПСХ [408]. Последните препоръки за лечение на пациенти с УК на ЕССО, публикувани през 2022, не вземат отношение по въпроса за лечението с UDCA при пациенти с УК и ПСХ [184]. Според препоръките на ЕССО, публикувани през 2008 година, за превенция срещу развитието на КРК при пациенти с УК и ПСХ се препоръчва лечението с UDCA [409]. В противовес на това Американската асоциация за изучаване на чернодробните заболявания (AASLD) в своите препоръки за диагностика и лечение на ПСХ се изказва срещу потенциалния химиопрофилактичен ефект на UDCA [410].

### **3.15.7 Ролята на аспирин и/или НСПВС в химиопрофилактиката на КРК при пациенти с ХВЧЗ**

Избягването употребата на аспирин и/или НСПВС при пациенти с ХВЧЗ се обяснява с възможността те да предизвикат обостряне при тези болни. Това предполага и оскъдните данни за възможността им да химиопрофилактират развитието на КРК при пациенти с ХВЧЗ [90]. Eaden и съавтори в своето проучване случай-контрола, публикувано през 2000 година, установяват минимален несигнификантен протективен ефект от приема на

аспирин срещу развитието на КРК при пациенти с УК. Колективът заключава, че тези резултати следва да се интерпретират с повишено внимание поради малкия общ брой пациенти, приемащи аспирин в проучването (3.9% от тези с УК и КРК спрямо 4.9% от контролите) [399]. Samadder и съавтори смятат, че приема на аспирин и НСПВС при болни с ХВЧЗ се асоциира с редуциран риск от КРК, въпреки че данните не достигат статистическа сигнификантност [392]. От друга страна, Velayos и съавтори установяват сигнификантен протективен ефект от приема на аспирин и НСПВС срещу развитието на КРК при болни с УК [91]. В първия мета-анализ по темата Burt и съавтори не установяват сигнификантен протективен ефект на аспирина и НСПВС срещу появата на КРК при болни с ХВЧЗ [411].

### **3.15.8 Ролята на фолиевата киселина в химиопрофилактиката на КРК при пациенти с ХВЧЗ**

Чрез активен транспорт фолиевата киселина се абсорбира в дуоденума и йейонума [412]. Намаление на апаптозата и аберантна ДНК синтеза и поправка могат да се асоциират с дефицит на фолиева киселина [401]. Мета-анализ, публикуван 2017 година, установява по-ниска серумна концентрация на фолат при пациенти с ХВЧЗ спрямо здрави контроли [413]. Колективът заключава, че при пациенти с УК, но не и при тези с БК, серумната концентрация на фолат е по-ниска от здрави контроли [413]. При пациентите с УК дефицитът на фолиева киселина може да се обясни с потискане на реабсорбцията от съпътстващия прием на сулфасалазин, както и от редуцирания прием на храна при тези болни [414]. В препоръките на ЕССО за лечение на анемия при пациенти с ХВЧЗ се изказва необходимостта от измерването на серумните нива на фолиева киселина при пациенти с ХВЧЗ поне веднъж годишно [415]. От друга страна, поради липсата на категорични данни относно химиопрофилактичния ефект на фолиевата киселина, ЕССО не препоръчва рутинния ѝ прием с тази цел при пациенти с ХВЧЗ [133].

Без да достига статистическа значимост, Lashner и съавтори установяват редуциран риск от дисплазия/КРК при пациенти с УК [416]. По-късно до такова заключение достигат и Velayos и съавтори [91]. От друга страна, Tang и съавтори установяват, че приемът на фолиевата киселина редуцира значително риска от КРК при болни с ХВЧЗ [417].

## 4. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

**Целта** на настоящия дисертационен труд е ретроспективно да се проучат организационните, клиничните, ендоскопските и хистоморфологичните данни на пациентите с УК, БК с дебелочревно засягане и некласифицирано възпалително чревно заболяване (IBD-U), при които е намерена колоректална дисплазия или КРК и проспективно да се изследва ролята на ендоскопията с различни оцветителни техники за скрининг и проследяване за колоректална неоплазия при ХВЧЗ и използването на неинвазивни маркери за разграничаване на болни с ХВЧЗ с дебелочревно засягане от пациенти с КРК без съпътстващо ХВЧЗ.

**За изпълнението на набелязаната цел си поставихме следните задачи:**

- да се определи честотата, локализацията, ендоскопската и хистоморфологичната характеристика на колоректалната дисплазия при ХВЧЗ.
- да се оценят факторите, които се асоциират с колоректална дисплазия и да се детерминират потенциалните различия включително и терапевтичните такива между тези с дисплазия и тези без открита колоректална дисплазия до края на проследяването.
- да се проучи честотата на КРК сред изследваните пациенти с клиничните и хистоморфологичните данни.
- да се анализират показателите за качество на проведените колоноскопии при пациентите с УК и БК с дебелочревно засягане.
- да се анализира влиянието на оперативната интервенция по повод на КРК върху развитието на ХВЧЗ.
- да се изследва възможността чрез дигиталната платформа на UR-CARE да се идентифицират пациенти с ХВЧЗ и повишен риск за КРК.
- да се проучи приложимостта на хромоендоскопията в реалната клинична практика за скрининг и проследяване на пациенти с ХВЧЗ за колоректална дисплазия и КРК.
- да се изследва безопасността и ефективността на разрежена оцетна киселина (АА) като багрило за хромоендоскопия на дебело черво при пациенти с ХВЧЗ както и да се проучи комбинирането на АА + NBI в детекцията, характеризирането и предиктирането на хистологията на колоректалните преканцерозни лезии.

- да се изследва диагностичната стойност на miR-21-5p и miR-31-5p в плазма като неинвазивни маркери при пациенти с ХВЧЗ с дебелочревно засягане вкл. и при такива с колоректална дисплазия както и при болни с КРК без съпътстващо ХВЧЗ.

## 5. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

### 5.1 Ретроспективното проучване за периода 01.01.2012 - 31.12.2020

#### 5.1.1 Селекция на пациентите

Клиника по гастроентерология на УМБАЛ „Царица-Йоанна“- ИСУЛ е един от водещите центрове в България за диагностика и лечение на ХВЧЗ. За ретроспективната извадка на всички хоспитализирани пациентите с ХВЧЗ, преминали през Клиниката, използвахме наличния болничен софтуер в УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ“ - Global HIS. Global HIS е информационна система, която е предназначена за пълното автоматизиране на процесите по обслужване на дейностите в дадено болнично заведение. Този болничен софтуер позволява селектирането на пациентите с ХВЧЗ чрез въвеждането на съответната клинична пътека (КП) и кодовете на болестите по международна класификация на болестите (МКБ). Взеха се предвид промените на номера на КП за „Диагностика и лечение на болест на Крон и улцерозен колит за лица над 18 - годишна възраст“ през периода януари 2012 до декември 2020. За търсенето на пациентите се използваха номерът на КП и кодовете по МКБ за ХВЧЗ. Пациентите с ХВЧЗ, пролежали в Клиниката по гастроентерология в дадения изследван период, бяха експортирани първоначално в Microsoft Excel. Наличните екстрахирани лични данни за пациентите позволиха чрез Global HIS отново всеки един болен с ХВЧЗ да бъде анализиран поотделно чрез достъп до медицинската му документация при всяка една хоспитализация в изследвания деветгодишен период. Бяха събрани, анализирани и обобщени наличните пълни анамнестични, лични, клинични, образни, хистологични и ендоскопски данни на пациентите с ХВЧЗ при всяко едно пролежаване. За правилното интерпретиране на търсената информация задълбочено се анализира и наличното епикритично обсъждане на болните. За да се проучат задълбочено данните за колоректалната дисплазия и КРК само при пациенти с ХВЧЗ и засягане на ректум и/или колон се обособиха следните включващи и изключващи критерии:

*Включващите критерии* за настоящото ретроспективно проучване са:

- Пълнолетие (възраст над 18 години)
- Доказано ХВЧЗ със засягане на ректум и/или колон (болни с УК; БК с локализация L2 и L3; IBD-U с изискуемата колоректална локализация)
- Достатъчно налична медицинска документация и информация, необходима за задоволяване целите и изпълняване задачите на проучването

*Исключващи критерии* за настоящото ретроспективно проучване са:

- ХВЧЗ, при които не е налично засягане на ректум и колон
- ХВЧЗ след тотална проктоколектомия
- Недостатъчно налична медицинска документация и информация

След спазване на включващите и изключващите критерии сред всички хоспитализирани пациенти с ХВЧЗ, преминали през Клиниката, в ретроспективния анализ се селектираха 470 (208 жени; 262 мъже) пациенти с ХВЧЗ (293 с УК; 168 с БК и 9 с IBD-U) и засягане на ректум и/или колон. Възрастта на пациентите при включването им в проучването е  $44.09 \pm 15.39$  (mean  $\pm$  SD). Преобладаващо пациентите населяват градовете (87.7%). Възрастта на диагностициране на ХВЧЗ в цялата група пациенти е  $37.20 \pm 14.66$  (mean  $\pm$  SD) години, като 56.4% от пациентите са диагностицирани между 18 - и 39 - годишна възраст. 59.1% от всички анализирани пациенти имат давност на ХВЧЗ по-малка от осем години. Сред пациентите с УК преобладават тези с разпространен колит (44%), а при тези с БК 76.2% са с илео-колична локализация, като тези с нестриктуриращо, непенетриращо поведение (B1) на протичане са 53.6%. Хистологичните препарати с колоректална дисплазия и КРК при селектираните пациенти с ХВЧЗ са обработени, оценявани и преразглеждани в отделение по Обща и клинична патология на УМБАЛ „Царица - Йоанна-ИСУЛ“.

При изваждането и анализирането на всички пациенти с ХВЧЗ, хоспитализирани в Клиника по гастроентерология на УМБАЛ „Царица-Йоанна-ИСУЛ“ за периода 01.01.2012-31.12.2020, се установиха пет болни със собствена анамнеза за КРК преди диагнозата на ХВЧЗ. Така в ретроспективния анализ се обособи една отделна и независима група от петте пациенти, за да се анализира влиянието на оперативната интервенция по повод на КРК върху последващото развитие на ХВЧЗ.

#### **5.1.2 Събиране на данните**

При селектираните 470 пациенти със засягане на ректум и/или колон са събрани, анализирани и обобщени пълните анамнестични, лични, клинични, образни, хистологични и ендоскопски данни при всяко едно пролежаване. За правилното интерпретиране на търсената информация задълбочено се анализира и наличното епикритично обсъждане на болните при всяка отделна хоспитализация. Събраха се данни за пола, възрастта при включване в проучването, населеното място, година на раждане, времето на проследяване, давността на ХВЧЗ, възрастта на диагностициране на ХВЧЗ,

наличието на ПСХ, фамилна анамнеза за КРК и степента на родственоост, развитие на колоректална дисплазия, екстензията на УК, локализацията и поведението на БК, ендоскопските изследвания, наличието на псевдополипи, броя на релапсите/обострянията, налична анамнеза за КРК преди обособения деветгодишен период на проследяване, тютюнопушенето, употребата на алкохол, наличието на колоректални стриктури, наличието на BWI, наличието на оперативни интервенции на колон и ректум и развитието на КРК в периода на проследяване. Анализира се приема, общата давност и начина на приложение на 5-ASA, приема и общата давност на употребата на AZA, лечението с биологична терапия, употребата на статини, приема на аспирин и/или НСПВС, употребата на фолиева киселина, лечението с UDCA и употребата на кортикостероиди със системно действие.

Възрастта на диагностициране на ХВЧЗ е определена, като след предварително известни ден/месец/година на раждане на пациента от медицинската документация се изчисли чрез програма неговата възраст на датата на диагностициране на ХВЧЗ. В случаите, когато е известна само годината на диагнозата на ХВЧЗ [ преобладаващо в случай на давностно ХВЧЗ ], за по-точно интерпретиране на времевия период и с цел избягване на статистически отклонения се взе предвид първия ден на месец юни. Определената или точно известната дата на диагностициране на ХВЧЗ послужи като отправна точка за определяне на общата давност на ХВЧЗ, времето от диагнозата на ХВЧЗ до откриването на колоректалната дисплазия или КРК както и за детерминиране на времевия диапазон до редица други търсени събития с последващо определяне годините на болния. В някои случаи възрастта на пациента при търсеното събитие е налична в медицинската документация при съответната хоспитализация и не се налага да бъде изчислявана.

Наличието на съпътстващ ПСХ при пациентите с ХВЧЗ и засягане на ректум и/или колон е потвърдено чрез образни методи и/или е хистологично верифицирано.

В ретроспективния анализ се изследва значимостта на фамилната анамнеза за КРК с развитието на дисплазия или КРК. Бяха идентифицирани пациентите с FDR (родители; пълнокръвни брат и/или сестра; деца) и втора степен родственици (SDR) (полукръвни братя и сестри; леля; чичо; баба и дядо) и КРК.

За определяне на екстензията/разпространението на болните с УК се използва Монреалската класификация (табл. 2) [180][418].

**Таблица 2.** Отразява Монреалската класификация за екстензията/разпространението на УК [180][418]

| Разпространение                         | Засегната анатомична зона                                                            |
|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| E1 Язвен проктит                        | Възпалението е ограничено в ректума                                                  |
| E2 Левостранен язвен колит (дистален)   | Обхващане на колоректум, дистално от лявата дебелочревна флексура                    |
| E3 Разпространен язвен колит (панколит) | Възпалението се разпростира и проксимално от лявата дебелочревна флексура (панколит) |

За определяне на локализацията и поведението на БК се използва отново Монреалската класификация (табл. 3) [419][418].

**Таблица 3.** Отразява локализацията (L), поведението (V) на БК и наличието на перианална болест (p)

|                                   |
|-----------------------------------|
| <b>Локализация при БК</b>         |
| L1 тънкочревна                    |
| L2 дебелочревна                   |
| L3 илео-колична                   |
| <b>Поведение на БК</b>            |
| V1 нестриктуриращо; непенетриращо |
| V2 стриктуриращо                  |
| V3 пенетриращо                    |
| V1-3 + (p) - Перианална болест    |

Като крайна точка в ретроспективното проучване се прие появата/диагнозата на първата колоректална дисплазия или КРК. За да определим статистически точно различията между пациентите с ХВЧЗ и колоректална дисплазия и тези без дисплазия се наложи всички анамнестични, клинични, терапевтични и ендоскопски събития и фактори да се анализират, обобщят и въведат в статистическите програми при тези с колоректална дисплазия само до търсеното събитие – появата/диагнозата на първата колоректална дисплазия в деветгодишния период на проследяване. Такъв статистически подход се предприе и за тези пациенти, при които е диагностициран КРК в периода 01.01.2012 – 31.12.2020 или всички изменящи се във времето променливи се анализират до събитието – появата/диагнозата на КРК. Това позволява и вътрегрупово да се разгледат всички събития и фактори, които са се случили до появата на конкретното

търсено от нас събитие – появата/диагнозата на колоректална дисплазия или КРК, а от друга страна дава възможност да се отдиференцират различията между пациентите с търсеното събитие и тези, при които не се наблюдава появата на това събитие.

За класификацията на колоректалната дисплазия при пациентите с ХВЧЗ използвахме утвърдената от SCENIC модифицирана Парижка класификация (табл. 4) [10][328].

**Таблица 4.** Отразява модифицираната Парижка класификация

| Термин                    | Дефиниция                                                                                                        |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Видима дисплазия</b>   | Дисплазия, идентифицирана при таргетни биопсии от лезия, визуализирана при колоноскопия                          |
| <b>Полипоидна</b>         | Лезия, която изпъква $\geq 2.5$ мм. от лигавицата към лумена                                                     |
| Педункулирана             | Лезия, прикрепена към лигавицата с краче                                                                         |
| Сесилна                   | Лезия, прикрепена към лигавицата без наличието на краче или такива на широка основа                              |
| <b>Неполипоидна</b>       | Лезия, която изпъква $< 2.5$ мм. от лигавицата към лумена на червото или въобще не изпъква над околната лигавица |
| Повърхностно повдигната   | Лезия с изпъкналост, но $< 2.5$ мм. над мукозата                                                                 |
| Плоска                    | Лезия, която е без изпъкналост над околната лигавица                                                             |
| Лезии с депресия          | Част от лезията се намира под нивото на околната лигавица                                                        |
| <b>Граници</b>            |                                                                                                                  |
| Разграничими граници      | Границите на лезията могат да бъдат разграничени от околната лигавица                                            |
| Неразграничими граници    | Границите на лезията не могат да бъдат разграничени от околната лигавица                                         |
| <b>Невидима дисплазия</b> | Дисплазия, установена при random биопсии (ненасочени биопсии) от мукозата на колона без видима лезия             |

За локализация на колоректалната дисплазия и КРК се обособиха ректум, ляв колон и десен колон. Като десен колон се определи цекум, колон асценденс, флексура хепатика и колон трансверзум. Като ляв колон се определи лиеналната флексура, колон десценденс и сигма. TNM класификацията се използва за стадирането на КРК [420].

За да се проследят тенденциите в провеждането на ФКС при пациентите с ХВЧЗ със засягане на ректум и/или колон ретроспективно, обстойно и задълбочено, са разгледани 1400 ендоскопски протокола на всички включени в деветгодишния период на проследяване болни със засягане на ректум и/или колон. Като тотална ФКС се определи тази, при която е огледан цекум или такава, при която се е навлязло в терминалния илеум (илеоколоноскопия). Ендоскопските протоколи, въведени в информационната болнична система Global HIS като извършени процедури или отразени директно в епикризата на болния за изследвания период, са прочетени и обработени. ФКС са проведени от лекари в Клиника по гастроентерология с различен опит и различно ниво на компетентност в областта на ендоскопията. Успоредно с това се направи анализ и на ендоскопските протоколи, предоставени от личната база данни на проф. Пенчев на същите селектирани пациенти със засягане на ректум и/или колон за посочения период, без да се допуска дублиране на ендоскопските процедури с тези от болничната информационна система и епикризите на пациентите. Крайната статистическа обработка на ендоскопските протоколи на селектираните пациенти със засягане на ректум и/или колон за периода 01.01.2012-31.12.2020 представлява съвкупност от анализирания ФКС от Global HIS/ епикризата на болния и предоставения материал от проф. Пенчев.

## **5.2 Употребата на дигиталната платформа UR-CARE за отдиференциране на пациенти с ХВЧЗ и повишен риск от КРК**

Към момента на изграждане на дисертационния труд след предварително попълнено информирано съгласие в дигиталната платформа на UR-CARE са въведени общо 199 пациенти с ХВЧЗ (53.5% мъже; 96 с УК; 95 с БК и 8 IBD-U) от Клиника по гастроентерология на УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ“. Регистрирането на пациентите е стартирано през 2019 година, като първоначално в регистрацията на болните участват двама лекари от Клиниката под ръководството на проф. Пенчев, като впоследствие под неговото ръководство за въвеждането на пациентите остава да отговаря един лекар от Клиниката. Информирани съгласие за включване в дигиталната платформа е предоставено както на хоспитализирани пациенти с ХВЧЗ, така и на такива, които са преминали амбулаторно през Клиниката.

“United Registries for Clinical Assessment and Research” (UR-CARE) е дигитална платформа, разработена от IBDIM-ВЧЗ в Motion GmbH, Изследователския отдел на ECCO [421]. Ръководена от управителен съвет, състоящ се от водещи експерти по ХВЧЗ, UR-CARE позволява събирането на редица важни характеристики за състоянието на пациентите с ХВЧЗ, включително параклинични данни, ендоскопски и образни изследвания, терапевтични подходи и отчитане на профила на тяхната безопасност [421]. Чрез подробното въвеждане на лични и медицински данни в дигиталната платформа на UR-CARE се цели да се улесни и подобри ежедневната клинична грижа за болните с ХВЧЗ [421] както и да се подпомогне в бъдеще разпитането на етиопатогенетичните причини за БК и УК и разработването на нови терапии. Участието на пациентите е доброволно като в базата данни се въвежда информацията само на тези болни, които са подписали информирано съгласие. Личните и медицински данни на пациентите включват:

- пълни имена, дата на раждане (видими само за съответната институция)
- данни за връзка с пациента като пощенски адрес, телефонен номер, имейл адрес (видими само за съответната институция)
- пол, националност, етнически произход
- цялата информация, събирана при рутинната ежедневна клинична грижа, като характеристики на заболяването, особености на пациентите, биологични данни, проведени прегледи за оценка на заболяването и видовете лечение, което е използвано включително медицинско и хирургично такова, като се описват и всички усложнения на заболяването

Възможността за актуализация на медицинските данни при всяко посещение на пациента позволява стриктното му проследяване и изваждането на съответните изводи и препоръки на самия лекар. UR-CARE е база данни, която е в съответствие с правото на Европейския съюз за защита на личните данни и поверителност като конфиденциалността на данните е осигурена в съответствие с най-новите разпоредби.

*Основните водещи включващи критерии* за регистриране в дигиталната платформа на UR-CARE са:

- пълнолетие (възраст над 18 години)
- доказано ХВЧЗ
- попълнен формуляр за информирано съгласие, с което пациентът с ХВЧЗ изразява доброволното си желание/съгласие да бъде включен в UR-CARE

По отношение на дисплазията UR-CARE предлага графа с падащо меню като са налице три опции за избор : „Да“ или с това се отразява наличието на дисплазия; „Не,, или се отразява липсата на дисплазия; последната възможност е „Информацията не е налична“. Трябва да се отбележи, че графата за дисплазия не е задължителна за попълване.

### 5.3 Ендоскопски скрининг и проследяване за КРК при пациенти с ХВЧЗ

#### 5.3.1 Проспективно набиране на пациенти

В проспективно проучване за периода 2019 – 2022 година са проведени 49 ФКС при 41 пациенти с ХВЧЗ (21 жени; 70.7% с УК, възраст  $53.12 \pm 12.717$  години [mean  $\pm$  SD], средната давност на ХВЧЗ 14.95 години) с целенасочено търсене на колоректална неоплазия в Клиника по гастроентерология. Нехоспитализирани и хоспитализирани пациенти > 18 – годишна възраст с ХВЧЗ са включени в проучването. Дебелочревната подготовка е необходимо да е различна от лоша и неадекватна според Aronchick скалата. При пациентите трябва да е проведена тотална ФКС и да са в ендоскопска ремисия. Приоритетно са включвани пациенти, при които е налице по – голяма вероятност за откриването на колоректална неоплазия като : позитивна фамилна анамнеза за КРК; съпътстващ ПСХ; собствена анамнеза за КРК в миналото; собствена анамнеза за колоректална дисплазия в миналото; съпътстващ полипозен синдром; пациенти с УК с най-малко E2 екстензия.

#### 5.3.2 Ендоскопска система и оборудване

Ендоскопските процедури са извършени с видеоколоноскоп Olympus Evis Exera III, CF-HQ190L (*фиг. 1А*). NBI режимът е разработен от производителя Olympus Medical Systems, Токуо, Япон като неговото включване и изключване се осъществява посредством натискането на един бутон. Видеозаписите на проведените ендоскопски изследвания са съхранени чрез мобилното записващо устройство “ MediCapture” (*фиг.1В*).



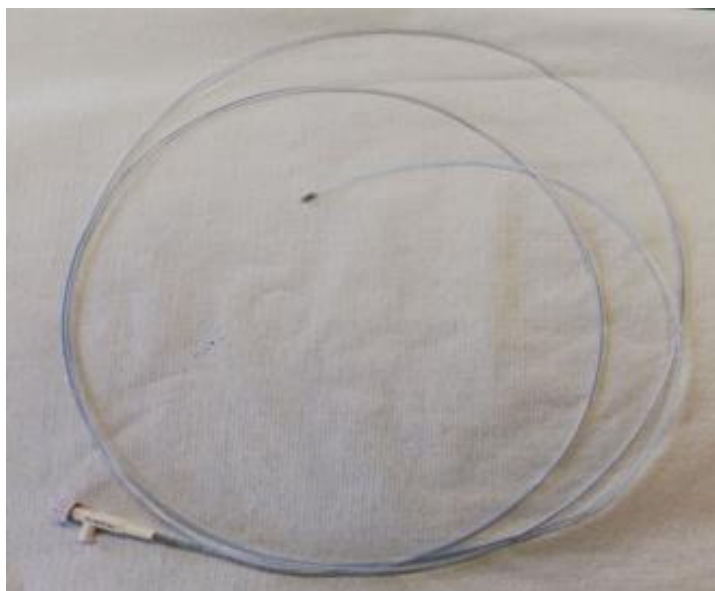
**Фигура 1.** (А) Илюстрира колоната на ендоскопа, с който са проведени ендоскопските изследвания (В) Показва мобилното записващо устройство “ MediCapture”

При хромоендоскопията с багрила са използвани метиленово-синьо, индиго кармин и АА (фиг.2).



**Фигура 2.** *Представя използваните багрила индиго кармин, метиленово-синьо и АА*

Използваните концентрации при индиго кармин (0.03%-0.13%) и метиленово-синьо (0.04%-0.2%) са съобразени спрямо препоръките на SCENIC [10]. При АА са използвани концентрации 1.5% - 3%. Впръскването на багрилата се осъществява чрез спрей катетър на Olympus (фиг.3).



**Фигура 3.** *Представява спрей - катетър за впръскване на багрила по време на ФКС*

### 5.3.3 Ендоскопски процедури

При включените пациенти е проведена стандартна дебелочревна подготовка с три литра разтвор на полиетилен гликол в деня преди провеждането на ендоскопските процедури.

Ендоскопските процедури са проведени основно от един ендоскопист с дългогодишен опит с ФКС при пациенти с ХВЧЗ.

При употребата на спрей - катетър същият се вмъква в биопсичния канал до изпъкване на неговия връх на 2 - 3 см. извън канала с последващо впръскване на багрилото. При панхромоендоскопия при постъпателното навлизане до цекум или терминален илеум се използва само HD - WL режим за щателна оценка на колоректалната мукоза. При отстъпателното излизане от цекум в дистална посока с апарата сегментно на всеки 20 - 30 см. се впръсква разтвора с багрилото чрез спрей - катетъра с последващо връщане на апарата и щателно оглеждане на оцветения сегмент, като излишното багрило и течност се засмукват за по-добра визуализация. При панхромоендоскопия с АА първоначално участъците се оглеждат с HD - WL на фона на впръсканата АА, след което се включва и NBI за допълнителна оценка и изследване допълващия се ефект между АА + NBI. При таргетно оцветяване с АА багрилото се впръсква върху самата суспектна лезия и около нея. Преди таргетната хромоендоскопия с АА суспектната лезия се окрива в HD - WL режим, след което се включва NBI за нейното повторно оглеждане и накрая лезията се оглежда и оценява с NBI на фона на впръсканата АА. Набра се и голям снимков материал, като по-голяма част от лезиите бяха заснети на фона на опцията "near focus" с цел по-добро качество на снимките на лезиите. От суспектните лезии се взе биопсичен щипков материал или се премина към тяхното директно ендоскопско отстраняване.

За отстраняването на дисплазиите са използвани полипектомични бримки на различни производители и с различни размери според големината и морфологията на лезията. В случаите когато преди ендоскопското отстраняване се налага повдигане на лезията се използва инжектор, с който се инжектира физиологичен р-р (0.9% NaCl) с разтворено в него метиленово – синьо.

Крайната оценка на лезиите се прави след преразглеждане на наличните видеозаписи от колоноскопията както и от направения снимков материал. Хистологично потвърдените дисплазии и КРК при пациентите с ХВЧЗ са оценени по модифицираната Парижка класификация [10][422]. При комбинирането на АА + NBI диспластичните лезии и КРК бяха оценени по Kudo [330][331][333] и FACILE [329]. В случаите когато при колоноскопията няма да се използва АА, диспластичните лезии са оценени само с NBI по FACILE и JNET класификацията [346].

Според Kudo класификацията тип I са с кръгли ямки; тип II са със звездовидни или папиларни ямки; тип III се подразделят на две - IIIs с малки, кръгли тубуларни ямки (по-малки от тип I) и IIIL - кръгли и тубуларни ямки (по-големи от тип I), тип IV са с

разклонени или мозъкоподобни ямки, тип V са с нарушена структура и неправилни. Докато тип I и II описват бенигнени промени (нормална лигавица, хиперпластични или възпалителни полипи) и се обозначават като „non-neoplastic pit pattern“, то тип III-V описват с висока специфичност и чувствителност малигнени и неопластични изменения и се определят като „neoplastic pit pattern“ [330][331][333]. Когато „pit pattern“ на лезията не може да се причисли към никоя от гореописаните типове, същият се определя като неклассифицируем [334].

За различаване на неопластични/диспластични от не - неопластични лезии беше използвана FACILE класификацията, при която не се налага оценката на „pit pattern“ по Kudo. Основните предиктори за неоплазия/дисплазия според FACILE класификацията са неполипоидния фенотип, неправилната съдова архитектура, неправилния повърхностен „pattern“, както и белезите на възпаление в самата лезия [329].

JNET класификацията подразделя колоректалните полипи на тип 1, 2A, 2B и 3 въз основа на повърхностния и съдовия „pattern“ (табл.5) [346].

**Таблица 5.** Отражава JNET класификацията [346]

|                                | ТИП 1                                                                    | ТИП 2A                                   | ТИП 2B                                                                | ТИП 3                                               |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>Съдов „pattern“</b>         | Невидим                                                                  | Правилен калибър, правилно разпределение | Различен калибър, неправилно разпределение                            | Зони, лишени от съдове. Прекъсване на дебели съдове |
| <b>Повърхностен pattern</b>    | Правилни тъмни или светли петна<br>Подобен на околната нормална лигавица | Правилен                                 | Неправилен или неясен                                                 | Аморфни зони                                        |
| <b>Най-вероятна хистология</b> | Хиперпластичен полип/ SSP                                                | LG интрамукозна неоплазия                | HG Интрамукозна неоплазия/ повърхностен субмукозен инвазивен карцином | Дълбок субмукозен инвазивен карцином                |

Оценката за качеството на дебелочревното почистване беше определено чрез една от най-широко застъпените в клиничната практика Aronchick скала. При използването на тази скала се характеризира процента от общата повърхност на лигавицата на дебелото черво, покрита с течност или изпражнения, без да се оценява всеки отделен сегмент на дебелото черво и се извършва преди измиване или изсмукване (табл.6) [423].

**Таблица 6.** *Представя описанието на Aronchick скала* [423]

| Резултат | Описание                                                                                                      |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1        | Отлично: Малък обем течност; > 95% от лигавицата е видима                                                     |
| 2        | Добър: Бистра течност, покриваща 5%-25% от лигавицата, но >90% от мукозата е видима                           |
| 3        | Задоволително : Полутвърдите изпражнения не могат да бъдат изсмукани или измити, но >90% от мукозата се вижда |
| 4        | Лошо: Полутвърдите изпражнения не могат да бъдат изсмукани или отмити и < 90% от лигавицата е видима          |
| 5        | Неадекватно: Необходима е повторна подготовка                                                                 |

Според локализацията дисплазията е разположена в ректум, ляв колон или десен колон. Като десен колон се определи цекум, колон асценденс, флексура хепатика и колон трансверзум. Като ляв колон се определи лиеналната флексура, колон десценденс и сигма.

Постпроцедурно след проведена панхромоендоскопия с АА + NBI хоспитализираните пациенти са били проследявани до тяхната дехоспитализация от Клиниката. Впоследствие всички болни (хоспитализирани и нехоспитализирани) са инструктирани поне три седмици след проведената панхромоендоскопия с АА да изследват фекален калпротектин и при завишени стойности на биомаркера или при регистриране на симптоми, свързани с потенциално обостряне на ХВЧЗ през първите дни и седмици след процедурата, да се свържат с лекари от Клиниката. При част от пациентите са проведени

и телефонни разговори постпроцедурно, инициирани от лекар от Клиника по гастроентерология.

#### **5.3.4 Хистологична оценка**

Хистологичната диагноза се прие за златен стандарт. Хистологичните препарати при селектираните пациенти с ХВЧЗ са обработени и оценявани в отделение по Обща и клинична патология на УМБАЛ „Царица- Йоанна-ИСУЛ“.

#### **5.4 MiR-21 и MiR-31 като неинвазивни маркери за отдиференциране на пациенти с ХВЧЗ и дебелочревно засягане от такива с КРК без съпътстващо ХВЧЗ**

Научното изследване е финансирано от конкурс „ГРАНТ - 2020“ към Медицински университет София с договор № Д-138/24.06.2020 г., ПРОЕКТ с вх. № 8402/21.11.2019 г. Преди включването в проучването всички пациенти и здрави контроли попълниха информирано съгласие, с което изразиха своето съгласие/желание доброволно да вземат участие в изследването. Всички субекти се съгласиха да участват, след като бяха подробно и в детайли информирани за методите, процедурите и целите на проучването. Изследователската дейност е одобрена от Комисията по етика на научните изследвания към Медицински университет – София. Личните данни и резултатите от изследването са съхранявани, обработвани и представяни в съответствие със Закона за защита на личните данни в сила от 01.01.2002 г., изм. ДВ.бр.7 от 19 януари 2018г. Резултатите от проучването за всеки пациент и контроли поотделно се съхраняват в съответствие с действащия в момента Кодекс на професионалната етика - Раздел IV - Лекарска тайна - чл.51-чл.55.

В проучването са включени общо 106 лица (60 с ХВЧЗ без съпътстващ КРК; 30 с КРК без съпътстващо ХВЧЗ и 16 здрави контроли). Събрани са и обобщени пълните анамнестични, лични, клинични, хистологични, образни и ендоскопски данни на всички включени пациенти. Болни над 18 – годишна възраст с ендоскопски и хистологично доказано ХВЧЗ са включени в изследването. При пациентите с ХВЧЗ е отхвърлено наличието на съпътстващ КРК. От тези с доказано ХВЧЗ : 34 са с УК, 25 са с БК и един с IBD-U. Всички болни с ХВЧЗ са със засягане на дебело черво според Монреалската класификация. Допълнително пациентите с ХВЧЗ бяха подразделени на такива в активност и на такива в ремисия според параклиничните, клиничните показатели и ендоскопската находка. При пациентите с УК за оценка на активността се използва Мауо - класификацията [180][424]. Максималният брой точки са 12, като за тези в ремисия е необходимо да имат  $\leq 2$  точки [424][XVI]. За оценка активността при БК е използвана

утвърдената Crohn's Disease Activity Index (CDAI) [419][XVI]. При CDAI <150 е показател за клинично неактивна БК (ремисия), а стойности над 450 отразяват тежка активност [424][XVII].

За оценка активността при УК и за определяне на CDAI при БК използвахме следните онлайн калкулатори:

- **Mayo Score / Disease Activity Index (DAI) for Ulcerative Colitis** - <https://www.mdcalc.com/calc/3675/mayo-score-disease-activity-index-dai-ulcerative-colitis>
- **Crohn's Disease Activity Index (CDAI)** - <https://www.mdcalc.com/calc/3318/crohns-disease-activity-index-cdai>

Според локализацията колоректалната дисплазия при пациентите с ХВЧЗ е разположена в ректум, ляв колон или десен колон. Като десен колон се определи цекум, колон асценденс, флексура хепатика и колон трансверзум. Като ляв колон се определи лиеналната флексура, колон десценденс и сигма.

Пациенти над 18 – годишна възраст с КРК са включени в проучването. Карциномите са преобладаващо разположени в ректум, като повечето от тях са оценени от патолога като умерено диференцирани (G2) аденокарциноми. Всички подбрани пациенти с КРК нямат съпътстващо ХВЧЗ.

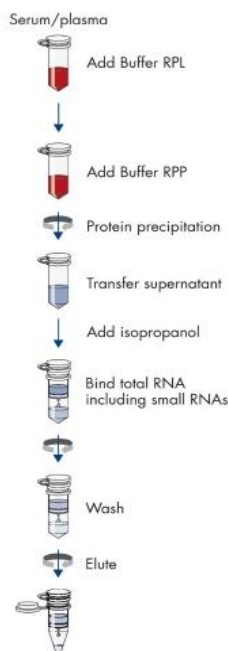
За целите на настоящото проучване бе необходимо да се наберат и здрави, неонкологично болни доброволци (контролна група). Налице са общо 16 здрави контроли (12 с успешно се изолира miR-21; 15 с успешно изолирана miR-31).

На подписалите информирано съгласие пациенти и ЗК беше взета периферна кръв (6-7мл) в BD Vacutainer® (BD Life Sciences, САЩ) епруветки, с коагулант K3EDTA (етилен диамин тетраацетат). До 1 час след вземането пробите бяха центрофугирани на 1500 rpm/15 мин. на стайна температура. Плазмата се изтегляше от вакутейнера чрез пастъор пипети и се поставяше в криоепруветки като се съхраняваше на -80°C до тяхното изработване.

#### 5.4.1 Изолиране на РНК от плазма

Изолирането на РНК от плазма бе осъществено с помощта на miRNeasy Serum/Plasma Kit (Qiagen), като се следваха инструкциите на производителя (*Фиг. 4*). С цел да се провери качеството на изолираните miRNAs от плазма и последващо нормализиране беше използвана miRNeasy Serum/Plasma Spike-In Control (Qiagen, Хилден, Германия). Лиофилизираната *C. elegans* miR-39 miRNA mimic се разтваря в ТЕ буфер. След това се приготвя работен разтвор с концентрация  $1.6 \times 10^8$  копия/ $\mu$ l, който се използва за

последващата процедура на изолиране. Принципът на работа с miRNeasy Serum/Plasma Kit е представен схематично на Фигура 4.



**Фигура 4.** Стъпки при изолирането на микроРНКи от плазма с помощта на miRNeasy Serum/Plasma Kit (Qiagen).

#### 5.4.2 Определяне на качеството и концентрацията на изолираните РНК проби спектрофотометрично с помощта на NanoDrop и флуориметрично с Qubit (Thermo Fisher)

За измерване концентрацията и качеството на изолираната от плазма РНК бяха използвани спектрофотометричен метод NanoDrop 2000 и флуориметричен метод Qubit (Thermo Scientific, Масачузетс, САЩ). Спектрофотометричният метод се основава на специфичното поглъщане на светлина с дължина на вълната  $\lambda=260\text{nm}$  от пуриновите и пиримидиновите бази на РНК. Абсорбцията при  $\lambda=280\text{nm}$  дава концентрацията на белтъците. Чистите РНК проби дават  $A_{260}/280$  съотношение от около 2, като в този случай стойности под 1.8 показват примеси от белтъци. Върху съотношението  $A_{260}/280$  влияние оказва и киселинността на пробите.

Спектрофотометричното измерване на ДНК и РНК е широко използван метод, но то не е достатъчно надеждно и точно. Стойностите, получени за концентрацията, могат да се повлияят от варирането на съотношението на базите в измерваните нуклеинови киселини и от присъствието на други контаминиращи вещества като свободни нуклеотиди, соли и органични съединения. В допълнение чувствителността на

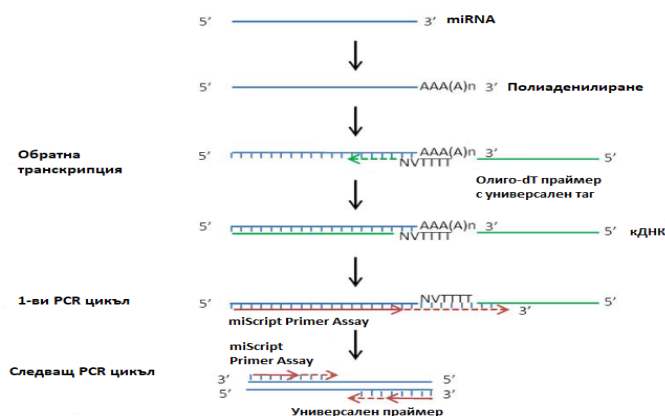
спектрофотометричните измервания при измерване на РНК, изолирана от плазма, е ниска и е невъзможно измерването на РНК с много ниски концентрации.

Флуоресцентно базираното определяне на концентрацията на нуклеиновите киселини с Qubit е по-чувствително и специфично, тъй като прави разграничение между ДНК и РНК и белтъци и дава възможност да се измерват проби с много ниска концентрация. Основната разлика между двата метода за измерване на концентрацията е, че Qubit (Life Technologies, Калифорния, САЩ) флуорометърът използва флуоресцентни багрила. Всяко багрило е специфично за определена молекула: белтък, ДНК или РНК. Преди да се свържат с техните таргетни молекули, багрилата имат ниска флуоресценция като при свързването си те интензивно флуоресцират.

#### 5.4.3 Провеждане на обратна транскрипция за синтез на кДНК

За превръщането на малки РНКи в комплементарни ДНК последователности (кДНК) беше използван miScript RT II kit (Qiagen), като се следваха инструкциите на производителя. Като изходен материал за синтеза на кДНК се използва 100 ng РНК. За осъществяването на реакцията се употребява HiSpec буфера от кита, чрез който зрелите miRNAs, определени ядръцеви РНК-и и малки ядрени РНК-и (snoRNAs, snRNAs) селективно се превръщат в кДНК. Зрелите miRNAs се полиаденилират от poly(A) полимераза и обратно се транскрибират в кДНК с помощта на олиго-dT праймери. Полиаденилирането и обратната транскрипция се осъществява паралелно в една реакция. Олиго-dT праймерите притежават поли-Т последователност в 3` края си и универсална последователност - таг в 5` края си. Това позволява амплификацията на зрелите miRNAs по време на PCR в реално време (RT-qPCR).

В *таблица 7* са показани реактивите използвани за RT-PCR и техните количества, а на *таблица 8* условия за протичане на реакцията. Така получената кДНК може да бъде използвана за RT-qPCR методика, с използването на подходящ праймер.



**Фигура 5.** Селективно обръщане на miRNA в кДНК

**Таблица 7.** Компоненти на RT-PCR реакцията

| Компонент                           | Количество<br>( $\mu$ l)<br>заедна реакция |
|-------------------------------------|--------------------------------------------|
| 5x miScriptHiSpecBuffer             | 4 $\mu$ l                                  |
| 10x miScriptNucleics Mix            | 2 $\mu$ l                                  |
| RNase-free H <sub>2</sub> O         | Варира                                     |
| miScriptReverseTranscriptase<br>Mix | 2 $\mu$ l                                  |
| РНК матрица                         | Варира                                     |
| <b>Краен Обем</b>                   | <b>20 <math>\mu</math>l</b>                |

**Таблица 8.** Условия за протичане на обратната транскрипция

| Температура | Време (мин)         |
|-------------|---------------------|
| 37°C        | 60                  |
| 95°C        | 5                   |
| 4°C         | изчакване/ $\infty$ |

#### 5.4.4 Детекция на изследваните микроРНК посредством real time-qPCR (RT-qPCR)

За провеждане на RT-qPCR използвахме miScript SYBRGreen PCR Kit (Qiagen) и праймери miScript Primer Assay (Qiagen). Методът позволява количествено определяне на кДНК (комплементарна на изследваната мРНК) по време на амплификационната реакция чрез проследяване количеството на флуоресцентното багрило - SYBR Green I. С него се отчитат всички двойноверижни ДНК продукти на реакцията, като с получаването на нови двойноверижни ампликони флуоресцентният сигнал на SYBR Green багрилото нараства. В зависимост от началното количество на специфичната последователност за размножаване, цикълът, при който флуоресцентната крива пресича линията на позитивиране (threshold line), е различен. На базата на това се изчислява Ct стойност, чрез която се извършва качествен (напр. отчита се само наличие на точката на пресичане) и количествен анализ (напр. определяне на нивото на експресия спрямо вътрешна контрола за даден молекулен маркер), т.нар. RT-qPCR.

Компонентите на реакцията са представени на *таблица 9*, а условията за протичане на обратната транскрипция са представени в *таблица 10*. Използваните

праймери за микроРНК и техните секвенции в дисертационния труд са представени на *таблица 11*. Нормализацията се извърши със cel-miR-39.

**Таблица 9.** Компоненти на RT-qPCR реакцията.

| Компонент                               | Количество (µl)<br>Заедна реакция |
|-----------------------------------------|-----------------------------------|
| 2x QuantiTect SYBR Green PCR Master Mix | 5 µl                              |
| 10x miScript UniversalPrimer            | 1 µl                              |
| 10x miScript PrimerAssay                | 1 µl                              |
| кДНК матрица                            | 3 µl                              |
| <b>Краен Обем</b>                       | <b>10 µl</b>                      |

**Таблица 10.** Условия за протичане на RT-qPCR.

| Температура | Време  |
|-------------|--------|
| 95°C        | 15 min |
| 94°C        | 5 s    |
| 55°C        | 30 s   |
| 70°C        | 30 s   |

} 40 цикъла

**Таблица. 11.** Използвани праймери за микроРНК и техните секвенции в дисертационния труд

| Зряла miRNAs (изоформа) | Нуклеотидна последователност (5'-3') | Каталожен номер (Qiagen) |
|-------------------------|--------------------------------------|--------------------------|
| hsa-miR-21-5p           | UAGCUUAUCAGACUGAUGUUGA               | MS00009079               |
| hsa-miR-31-5p           | AGGCAAGAUGCUGGCAUAGCU                | MS00003290               |

#### 5.4.5 Количествен анализ на резултатите от генната експресия чрез real time-qPCR.

Количественият анализ се състои в измерване на количеството на микроРНК молекула, която е от интерес по време на циклите на амплификация. Това се осъществява с помощта на софтуер SDS v.2.2.2, който е предназначен за използване с 7900HT Fast Real Time PCR System (Applied Biosystems, Thermofisher Scientific, Масачузетс, САЩ). PCR реакцията е експоненциален процес, където специфично амплифициращият се продукт се удвоява след всеки цикъл. Количествено определяна кДНК по време на амплификационната реакция се осъществява чрез проследяване на флуоресцентния сигнал от репортера – при нарастване на броя на амплифициращите се ампликони флуоресцентният сигнал също се увеличава. Обикновено един PCR run има около 40 цикъла. Ct е стойността, където PCR кривата пресича някакъв праг в линейната част на

кривата. Тази стойност се използва в анализа. По-високите Ct стойности означават, че по-малко miRNA присъстват и обратното по-ниските Ct стойности означават, че повече miRNA присъстват.

За оценка нивата на относителна или релативна експресия на желаната молекула се използва  $2^{-\Delta Ct}$  метод. За всяка изследвана молекула, която представлява интерес (таргет) се изчислява:

$$\Delta Ct = Ct(\text{таргет}) - Ct(\text{енд.к.})$$

Ендогенна контрола (енд.к.) това е ген/миРНК, чиято експресия не варира между пробите, които се изследват. Като референтен ген при анализа на експресията на miR-21-5p и miR-31-5p в плазма при пациенти с КРК без съпътстващо ХВЧЗ и болните с ХВЧЗ използвахме cel-miR-39. Всяка една проба бе повторена три пъти и за изчисляване на  $\Delta Ct$  се вземат средните Ct стойности, получени за изследваната микроРНК и ендогенната контрола. Чрез изчисляване на стойността  $2^{-\Delta Ct}$ , от една страна, се извършва оценка на абсолютната експресия на дадена микроРНК във всяка анализирана проба. От друга страна, експресията на микроРНКите може да се сравни за отделните групи (независими проби).

## 5.5. Статистически методи/ анализи и програми, използвани в дисертационния труд

(Забележка: Отнася се за всички включени проучвания в дисертацията)

За обработката и илюстрирането на данните от проучванията са използвани следните програми:

- специализирания статистически пакет IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) for Windows, версия 21.0
- статистическа програма GraphPad Prism 6
- интегрирана работна среда RStudio, използваща програмен език R за визуализация и статистическа обработка на данни

Приетото ниво на значимост е  $\alpha=0.05$ . Статистическа значимост се приема, когато р стойността (p-value) е по-малка от  $\alpha$ .

Използвани статистически методи:

- Дескриптивна статистика за описание на демографската и клинична характеристика на пациентите
  - количествените променливи са представени чрез обобщаващите статистически - средна аритметична (Mean), медиана (Median), стандартно отклонение (SD);

- за обобщаване на резултатите при категорийните променливи са използвани абсолютни (n) и относителни (%) честоти.
- Тест за определяне на нормалността на разпределението (Shapiro-Wilk): проверката за нормалност на разпределението на променливите се осъществи посредством теста на Shapiro-Wilk. Определянето на самия тип разпределение предопредели дали да се използват параметрични или непараметрични тестове за сравнение на извадки.
- Тест на Колмогоров - Смирнов при една извадка (One – Sample Kolmogorov-Smirnov test) – използва се за проверка на формата на честотното разпределение. Най-често проверката е спрямо формата на нормалното разпределение.
- Т - тест при две независими групи (Independent - Samples t-test) – при сравняване на две независими групи с нормално разпределение на изследваната променлива.
- Хи - квадрат тест (Chi-square test) и/или точен тест на Фишер (Fisher's exact test) – при изследване на зависимости между описателни (категорийни) данни с две или повече категории.
- Корелация на Pearson's rho - измерва силата на увеличението или намалението на връзката между две количествени променливи с нормално разпределение, сравняват се средните аритметични стойности.
- Корелация на Spearman's rho - измерва силата на увеличението или намалението на връзката между две променливи с анормално разпределение, сравняват се средните рангове (медиани).
- Непараметричен тест на Ман-Уитни (Mann-Whitney test) при сравняване на две независими групи – използва се при рангови данни или когато формата на честотното разпределение е различна от формата на нормалното разпределение.
- Z - тест при една извадка – за сравняване на наблюдаван относителен дял в извадката с предварително зададен хипотетичен дял. Ако променливата е с две категории, зададения дял е 50%, ако е с три категории, е 33% и съответно ако е с 4, е 25%.
- Бинарна логистична регресия (Binary Logistic Regression) – за количествена оценка на факторната зависимост на една бинарна променлива и различни факторни променливи (категорийни или количествени). Получената статистика – отношение на шансовете (Odds Ratio – OR) показва степента и посоката на въздействие на изследвания фактор върху бинарната зависима променлива.

- Поасонов регресионен модел – количествена оценка на факторната зависимост на честотата на дадено събитие и различни факторни променливи (категорийни и количествени).
- Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve analysis - за определяне на прагови стойности (cut-offs) с техните чувствителност (%) и специфичност (%).
- Анализ „Дървета за класификация и регресия“ [ Classification And Regression Tree (CART) ] беше използван като класификационен анализ с цел предикция.
- Множесвен кореспондентен анализ (Multiple Correspondence Analysis)

За да демонстрираме възможността UR - CARE да бъде използвана като база данни за отдиференциране на пациенти с ХВЧЗ и повишен риск от КРК, са използвани единствено статистическите анализи/методи, с които разполага дигиталната платформа, като се спазва стриктно наръчникът „USER GUIDE UR-CARE“. При необходимост е използвана възможността за филтриране „Filters“ на данните, като резултатите са илюстрирани според наличните в дигиталната платформа възможности:

- Дескриптивна статистика
- Стълбовидна диаграма „Bar chart“
- Кръгова диаграма „Pie chart“

След изобразяване на извадковите данни чрез избрания начин, платформата позволява изтеглянето на получения резултат като изображение в различни формати като PNG/JPEG/PDF/SVG vector. Това позволява бързо и лесно представяне на резултатите, без да се нарушава качеството на изображението.

## 6. РЕЗУЛТАТИ

### 6.1 Ретроспективното проучване за периода 01.01.2012 - 31.12.2020

#### 6.1.1 Демографски и клинични характеристики на всички включени в ретроспективното проучването пациенти с ХВЧЗ със засягане на ректум и/или колон

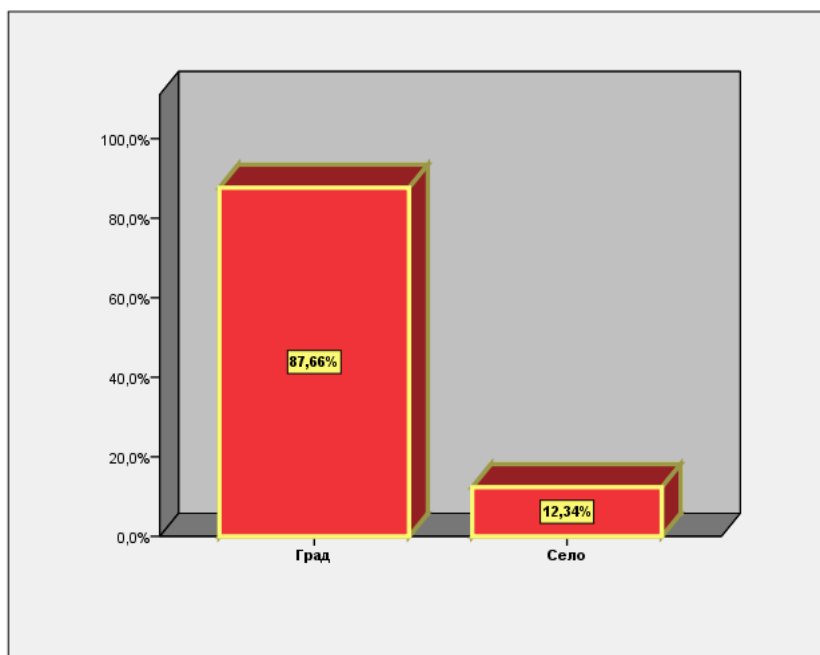
За деветгодишен период от 01.01.2012-31.12.2020, спазвайки включващите и изключващите критерии, са анализирани 470 (208 жени; 262 мъже) пациенти с ХВЧЗ и засягане на ректум и/или колон. В обособената група преобладава мъжкият пол ( $p=0.014$ ), както и болните с УК (62.3%,  $p<0.001$ ) (табл. 12).

**Таблица 12.** Отражава половото разпределение на пациентите според диагнозата на ХВЧЗ

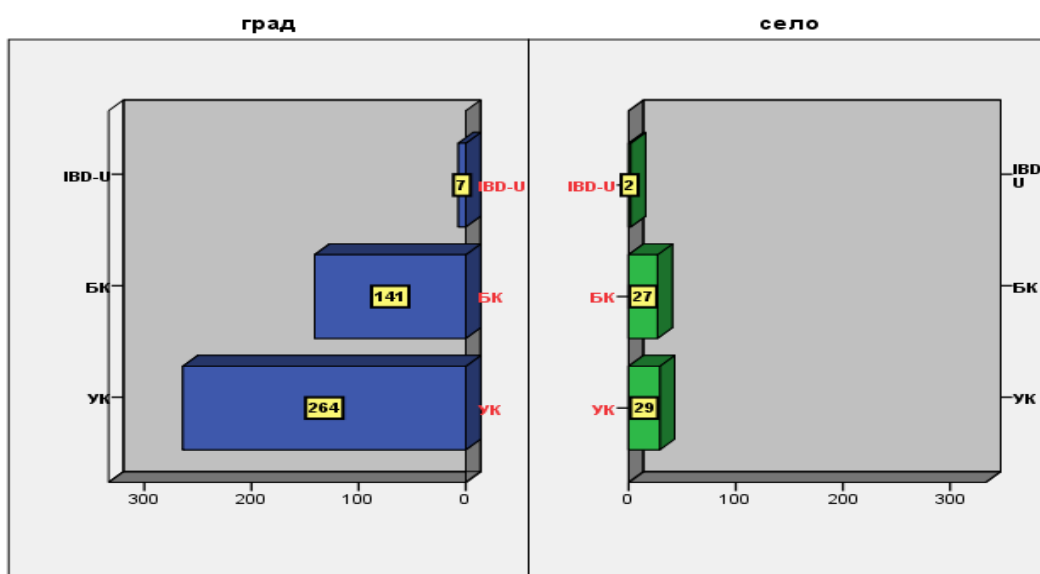
|     |      | Диагноза |      |      |      |       |      |
|-----|------|----------|------|------|------|-------|------|
|     |      | УК       |      | БК   |      | IBD-U |      |
|     |      | Брой     | %    | Брой | %    | Брой  | %    |
| Пол | жени | 115      | 39.2 | 91   | 54.2 | 2     | 22.2 |
|     | мъже | 178      | 60.8 | 77   | 45.8 | 7     | 77.8 |

Мъжете с УК са сигнификантно повече от жените ( $p<0.001$ ). Няма сигнификантна разлика между броя на мъжете и жените при пациентите с БК ( $p=0.276$ ). Възрастта на пациентите при включването им в проучването е  $44.09\pm15.39$  (mean  $\pm$  SD).

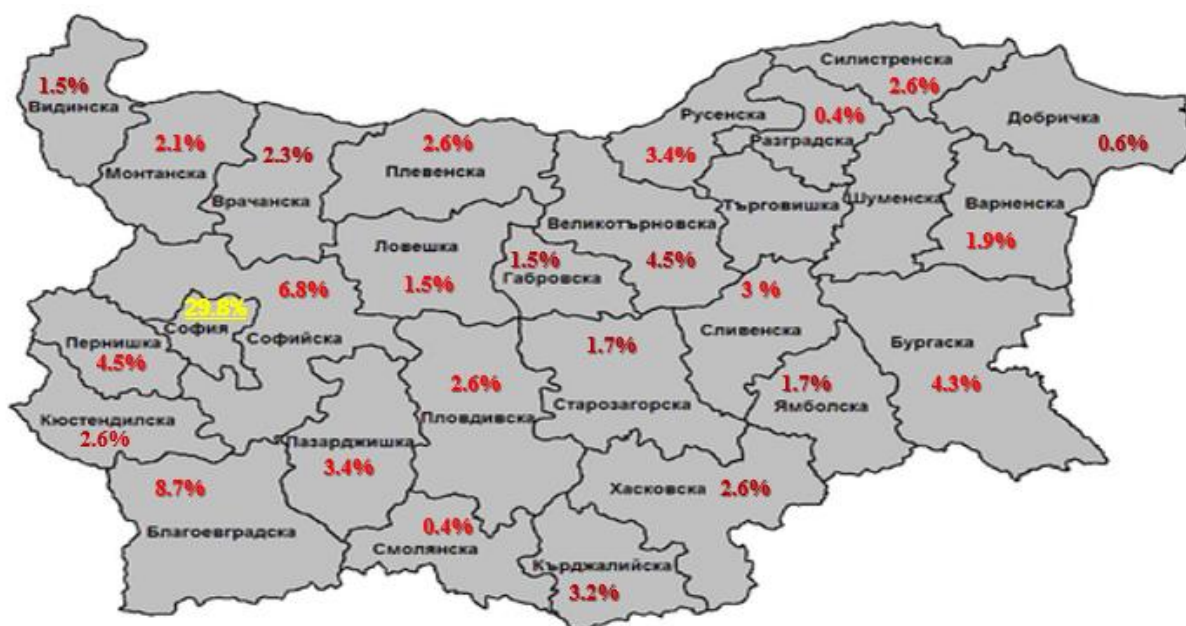
Преобладаващо пациентите населяват градовете (87.7%,  $p<0.001$ ) (фиг.6 и фиг.7) като анализирани пациенти населяват предимно София, София област и област Благоевград (фиг.8).



**Фигура 6.** Отразява процентово разпределението на пациентите според населяването на град или село

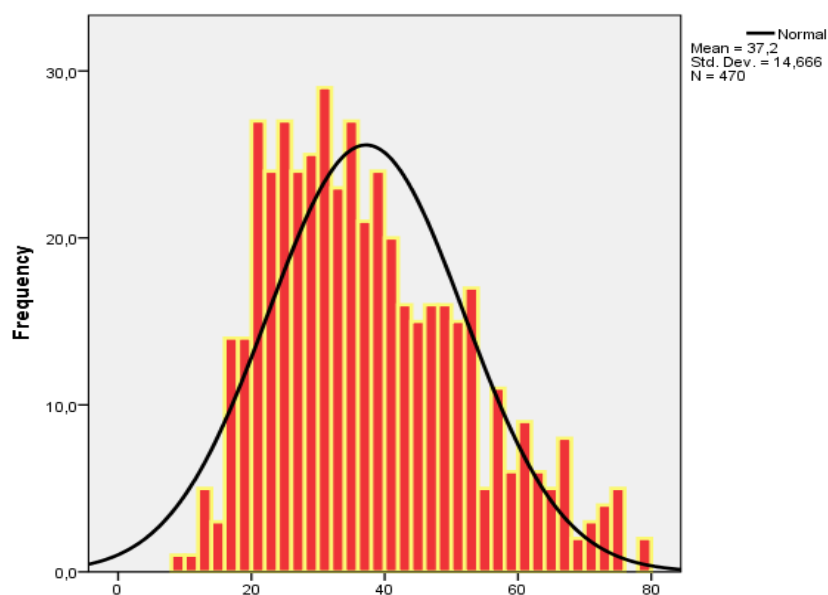


**Фигура 7.** Отразява броя на пациентите, населяващи град или село, според диагнозата на ХВЧЗ



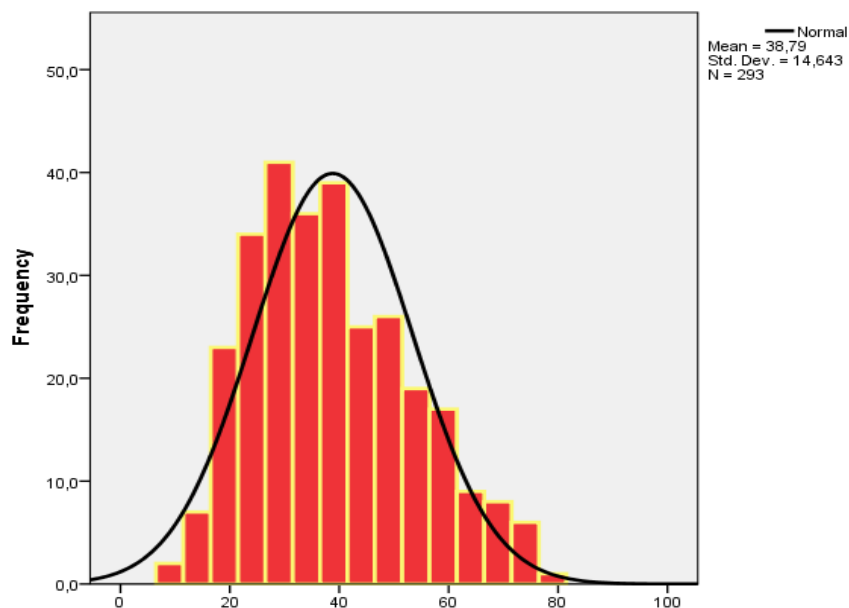
**Фигура 8.** Разкрива процентовото разпределение на пациентите с ХВЧЗ по населените области в България

Възрастта на диагностициране на ХВЧЗ в цялата група пациенти е  $37.20 \pm 14.66$  ( mean  $\pm$  SD ) години (фиг.9).

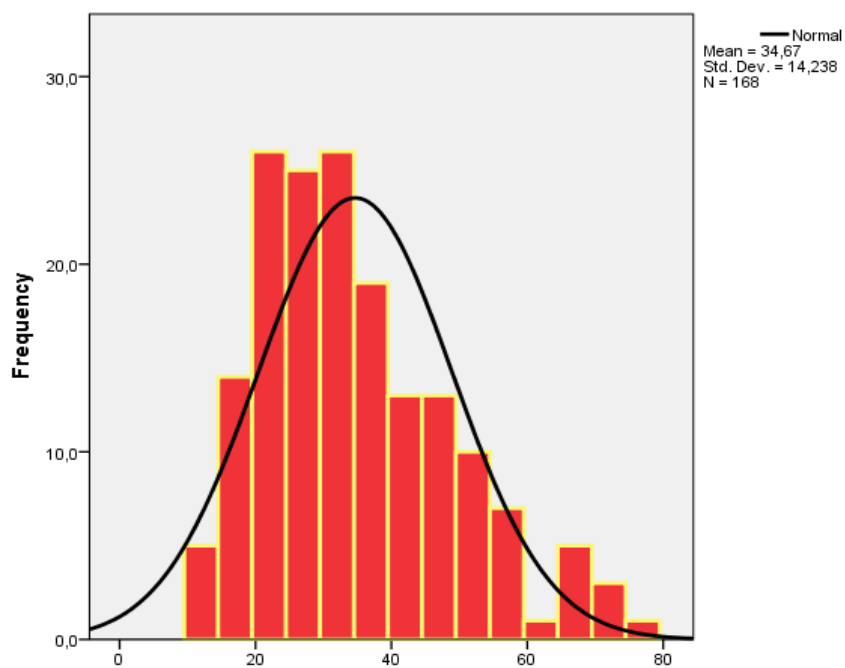


**Фигура 9.** Отразява средната възраст на диагностициране на ХВЧЗ при всички пациенти

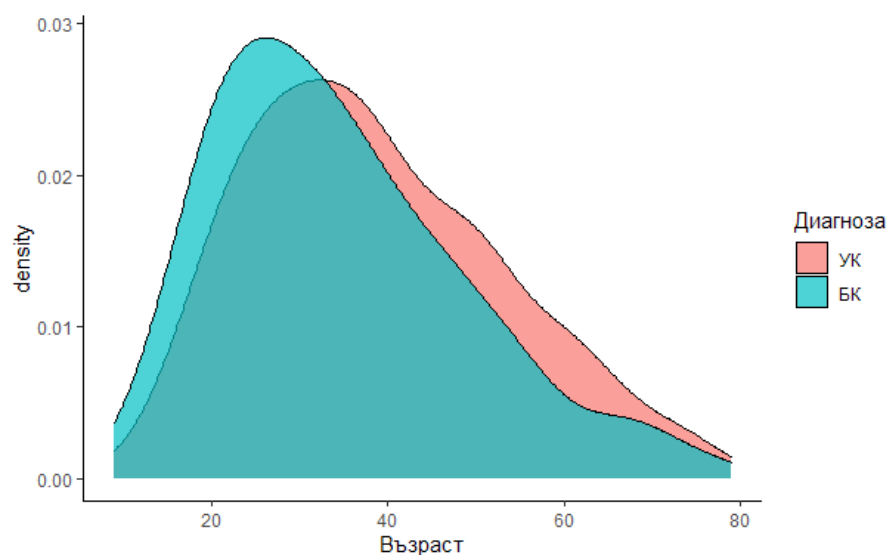
38.79±14.64 (mean ± SD) години е възрастта на диагностициране на УК (фиг.10), а на 34.67± 14.238 (mean ± SD) годишна възраст е поставена диагнозата БК (фиг.11).



**Фигура 10.** Отразява средната възраст на диагностициране на УК



**Фигура 11.** Отразява средната възраст на диагностициране на БК



**Фигура 12.** Отразява едновременно възрастта на диагностициране на УК и БК

56.4% от пациентите са диагностицирани между 18 - и 39 - годишна възраст ( $p < 0.001$ ) (табл. 13).

**Таблица 13.** Отразява фрагментирано възрастта на диагностициране на ХВЧЗ

|                                            |               | n(%)        |
|--------------------------------------------|---------------|-------------|
| <b>Възрасти на диагностициране на ХВЧЗ</b> | <18           | 23 (4.9%)   |
|                                            | между 18 и 39 | 265 (56.4%) |
|                                            | между 40 и 49 | 85 (18.1%)  |
|                                            | 50 и >        | 97 (20.6%)  |

В групата пациенти с УК сигнификантно преобладават тези, при които диагнозата УК е поставена между 18 - и 39 - годишна възраст (52.9%,  $p < 0.001$ ) (табл. 14).

**Таблица 14.** Отразява фрагментирано възрастта на диагностициране на УК

|                                          |               | n(%)        |
|------------------------------------------|---------------|-------------|
| <b>Възрасти на диагностициране на УК</b> | <18           | 12 (4.1%)   |
|                                          | Между 18 и 39 | 155 (52.9%) |
|                                          | между 40 и 49 | 56 (19.1%)  |
|                                          | 50 и >        | 70 (23.9%)  |

При 61.3% БК е диагностицирана между 18 - и 39 - годишна възраст ( $p < 0.001$ ) (табл. 15).

**Таблица 15.** Отражава фрагментирано възрастта на диагностициране на БК

| Възрасти на диагностициране на БК |               | n (%)       |
|-----------------------------------|---------------|-------------|
|                                   | <18           | 11 (6.5%)   |
|                                   | между 18 и 39 | 103 (61.3%) |
|                                   | между 40 и 49 | 28 (16.7%)  |
|                                   | 50 и >        | 26 (15.5%)  |

Общата давност на ХВЧЗ при анализирани пациенти е  $8.45 \pm 9.29$  (mean  $\pm$  SD) години.  $7.88 \pm 9.114$  (mean  $\pm$  SD) години е общата давността на УК, на тези с БК е  $9.25 \pm 9.373$  (mean  $\pm$  SD), а на тези с IBD-U е  $12.33 \pm 12.60$  (mean  $\pm$  SD). В общата група преобладават пациентите с давност на ХВЧЗ по-малка от осем години (59.1%) (табл.16).

**Таблица 16.** Отражава фрагментирано общата давност на ХВЧЗ

| Давност на ХВЧЗ |                | n (%)       |
|-----------------|----------------|-------------|
|                 | < 8            | 278 (59.1%) |
|                 | 8 до 19 години | 135 (28.7%) |
|                 | 20 и >         | 57 (12.1%)  |

Средният общ известен период на проследяване на всички анализирани пациенти е 3.17 години. След предварително селективно премахване на пациентите, които са изгубени от проследяване в анализирания от нас период, средно 4.48 години е известният период на проследяване на всички останали болни с ХВЧЗ. Пациентите с УК са проследени средно 4.16 години, а тези с БК 4.87 години. Несигнификантна е разликата в периода на проследяване между болните с УК и БК ( $p=0.170$ ).

Сред пациентите с УК преобладават тези с разпространен колит (44%,  $p=0.041$ ) (табл.17).

**Таблица 17.** Отражава екстензията на УК по Монреалската класификация

| Екстензия/ разпространение на УК |        | n(%)        |
|----------------------------------|--------|-------------|
|                                  | E1     | 27 (9.2%)   |
|                                  | E2     | 122 (41.6%) |
|                                  | E3     | 129 (44.0%) |
|                                  | Неясно | 15 (5.1%)   |

Сред пациентите с БК преобладават тези с илеоколична локализация (L3) (76.2%,  $p<0.001$ ) като и тези с нестриктуриращо, непенетриращо поведение (B1) на протичане (53.6%,  $p=0.178$ ), а при 20% е наблюдавана перианална болест (табл.18).

**Таблица 18.** Отразява локализацията и поведението на БК според Монреалската класификация

| Локализация при БК                  | n (%)       |
|-------------------------------------|-------------|
| L1 (тънкочревно)                    | 0 (0.0%)    |
| L2 (дебелочревно)                   | 40 (23.8%)  |
| L3 (илео-колично)                   | 128 (76.2%) |
| <b>Поведение на БК</b>              |             |
| B1 (нестриктуриращо; непенетриращо) | 90 (53.6%)  |
| B2 (стриктуриращо)                  | 42 (25.0%)  |
| B3 (пенетриращо)                    | 36 (21.4%)  |
| <b>Перианална болест</b>            |             |
| Не                                  | 134 (79.8%) |
| Да                                  | 34 (20.2%)  |

При 14 (2.98%) болни (57.1% мъже; 78.6% с УК) е диагностициран съпътстващ ПСХ. Няма сигнификантна разлика между тези с УК и БК по отношение на честотата ПСХ ( $p=0.247$ ). В отделна подглава ще разгледаме подробно пациентите с ПСХ и ХВЧЗ, но тук ще изтъкнем някои техни особености спрямо всички анализирани 470 болни. Честотата на ПСХ сред женския пол е 2.88 % (6 жени с ПСХ при общо 208), а тази при мъжкия пол е 3.05% (8 мъже с ПСХ при общо 262). От друга страна, честотата на ПСХ при пациентите с УК е 3.75% (11 с ПСХ и УК при общо 293), а сред пациентите с БК честотата на ПСХ е 1.79% (3 с ПСХ и БК при общо 168).

При 21 (4.5%) пациенти с ХВЧЗ са налице анамнестични данни за родственици с КРК (табл.19).

Таблица 19. Отражава фамилната анамнеза и степента на родственоост за КРК

|                               |             | Настояща диагноза |             |           |
|-------------------------------|-------------|-------------------|-------------|-----------|
|                               |             | УК                | БК          | IBD-U     |
|                               |             | n (%)             | n (%)       | n (%)     |
| Фамилна анамнеза за КРК       | Не          | 240 (81.9%)       | 146 (86.9%) | 5 (55.6%) |
|                               | Да          | 16 (5.5%)         | 5 (3.0%)    | 0 (0.00%) |
|                               | Неясно      | 37 (12.6%)        | 17 (10.1%)  | 4 (44.4%) |
| Степен на родственоост за КРК | Първа линия | 11                | 3           | 0         |
|                               | Втора линия | 5                 | 2           | 0         |

Няма сигнификантна разлика между УК и БК по отношението на положителната фамилна анамнеза за КРК ( $p=0.423$ ). При двама (9.5%) от всички 21 пациенти с родственици за КРК е диагностицирана дисплазия в периода на проследяването. Нито един от пациентите с фамилна анамнеза за КРК не е развил карцином на дебело черво в периода на наблюдение.

При 33 (7.02%) от пациентите с ХВЧЗ и засягане на ректум и/или колон е хистологично верифицирана колоректална дисплазия в периода на проследяване.

Първоначално при селективно изключване от анализите само на тези, които са развили КРК в нашия период на проследяване се установи, че в цялата анализирана група болните с УК се асоциират с най-голяма вероятност за развитието на колоректална дисплазия ( $p<0.05$ ) като сигнификантно по-висока е възрастта на диагностициране на ХВЧЗ при тези с дисплазия спрямо тези без дисплазия ( $p=0.001$ ). Проведеният логистичен регресионен анализ разкри, че пациентите с БК сигнификантно по-рядко развиват дисплазия спрямо тези с УК ( $P<0.05$ ).

За още по-точно интерпретиране на резултатите и с цел редуциране на възможността за статистически отклонения при сравняването между тези с дисплазия и тези без дисплазия селективно са премахнати пациентите, които са имали една хоспитализация в рамките на периода на проследяване, при която е поставена и самата диагноза ХВЧЗ

(табл.20) и (табл.21) като по този начин по-долу ще сравним и терапевтичните профили между тези с дисплазия и тези без дисплазия. Не е наличен пациент с една хоспитализация в ретроспективното проучване, при който е установена колоректална дисплазия заедно с диагнозата на ХВЧЗ.

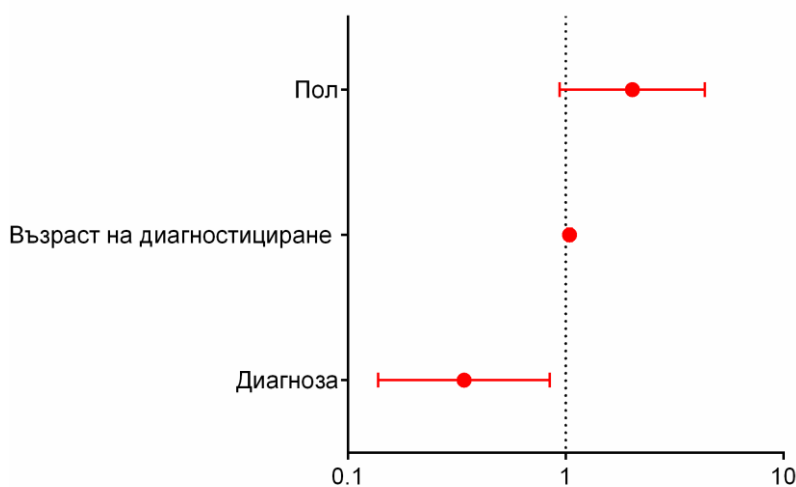
**Таблица 20.** Отразява различията между тези с колоректална дисплазия и тези без дисплазия по пол, диагноза, възраст на диагностициране на ХВЧЗ и наличието на съпътстващ ПСХ

| Характеристика                                      | Без дисплазия     | С дисплазия       | p value |
|-----------------------------------------------------|-------------------|-------------------|---------|
| Брой пациенти                                       | 410               | 33                |         |
| Пол                                                 |                   |                   |         |
| Мъже                                                | 218 (53.2%)       | 23 (69.7%)        | 0.098   |
| Жени                                                | 192 (46.8%)       | 10 (30.3%)        |         |
| Настояща диагноза                                   |                   |                   |         |
| УК                                                  | 243 (59.3%)       | 27 (81.8%)        | 0.026   |
| БК                                                  | 158 (38.5%)       | 6 (18.2%)         |         |
| IBD-U                                               | 9 (2.2%)          | 0 (0.0%)          |         |
| Възраст при диагнозата на ХВЧЗ<br>( mean $\pm$ SD ) | 36.23 $\pm$ 14.27 | 45.67 $\pm$ 15.44 | 0.001   |
| ПСХ                                                 |                   |                   |         |
| Да                                                  | 12 (2.9%)         | 2 (6.1%)          | 0.636   |
| Не                                                  | 398 (97.1%)       | 31 (93.9%)        |         |

**Таблица 21.** Отразява влиянието на отделните променливи като рисков фактор за дисплазия

| Показател                          |                        | OR    | 95% CI |       | p     |
|------------------------------------|------------------------|-------|--------|-------|-------|
| Пол                                | Мъже vs. жени          | 2.026 | 0.940  | 4.363 | 0.071 |
| Диагноза                           | БК vs. УК              | 0.342 | 0.138  | 0.847 | 0.020 |
| Възраст на диагностициране на ХВЧЗ |                        | 1.041 | 1.018  | 1.065 | 0.001 |
| ПСХ                                |                        | 2.140 | 0.458  | 9.990 | 0.333 |
| Фамилна анамнеза за КРК            |                        | 1.416 | 0.312  | 6.424 | 0.652 |
| Тютюнопушене                       | пушач vs. непушач      | 1.146 | 0.465  | 2.822 | 0.767 |
|                                    | Бивш пушач vs. непушач | 2.556 | 0.796  | 8.207 | 0.115 |
| Псевдополипи                       |                        | 2.027 | 0.993  | 4.138 | 0.052 |
| Релапси $\geq 3$ vs. $< 3$         |                        | 1.357 | 0.665  | 2.770 | 0.402 |

Два сигнификантни резултата се открояват от логистично регресионния анализ. БК се асоциира с 66% по-малка вероятност за дисплазия спрямо тези с УК ( $p=0.020$ ). Възрастта на диагностициране също се асоциира с по-висок риск за развитие на дисплазия като всяка година увеличава риска с 4% като големината на този ефект може да бъде определена като малък. Влиянието на фактора пол показва гранична сигнификантност, неговият 95% CI пресича стойността 1, но долната граница на интервала е 0.940 следователно фактора пол трябва да се взема предвид при интерпретация на данните, като мъжете се определят с два пъти по-голяма вероятност за дисплазия (*фиг.13*).



**Фигура 13.** *Diamond plot* показващ OR и 95% CI за влиянието на променливите пол, възраст на диагностициране на ХВЧЗ и диагнозата на ХВЧЗ върху появата на дисплазия

Сравнихме броя релапси при пациенти с и без дисплазия, като не беше открита сигнификантна разлика между двете групи ( $p>0.05$ , Поасонов регресионен модел).

В отделен анализ само псевдополиите са разгледани като самостоятелен рисков фактор за дисплазия. Наличието на псевдополипи се асоциира средно с 2.2 пъти по-висок риск за наличие на дисплазия ( $OR=2.2$  95% CI 1.1-4.5,  $p<0.05$ ).

С цел да се определи дали дадени медикаменти се асоциират с повишен или намален риск за развитие на дисплазия, са сравнени пациентите с дисплазия и тези без дисплазия по редица употребявани при тях лекарства (*табл.22*).

**Таблица 22.** Отразява различията между тези с дисплазия и тези без дисплазия по отношение на приема, общата давност и начин на употребата на 5-ASA

| Характеристика                                                 | Без дисплазия | С дисплазия | p value |
|----------------------------------------------------------------|---------------|-------------|---------|
| <b>Лечение с 5-ASA</b>                                         |               |             |         |
| Да                                                             | 374 (91.2%)   | 31 (93.9%)  | 0.830   |
| Не                                                             | 36 (8.8%)     | 2 (6.1%)    |         |
| <b>Перорален прием на 5-ASA</b>                                |               |             |         |
| Да                                                             | 366 (89.3%)   | 30 (90.9%)  | 0.999   |
| Не                                                             | 44 (10.7%)    | 3 (9.1%)    |         |
| <b>Употреба на 5-ASA под формата на клизми или супозитории</b> |               |             |         |
| Да                                                             | 105 (25.6%)   | 11 (33.3)   | 0.444   |
| Не                                                             | 305 (74.4%)   | 22 (66.7%)  |         |
| <b>Обща давност на употребата на 5-ASA</b>                     |               |             |         |
| Никога или < 3 месеца                                          | 62 (15.1%)    | 5 (15.2%)   | 0.926   |
| Между 3 месеца и 5 год.                                        | 175 (42.7%)   | 13 (39.4%)  |         |
| >5 год.                                                        | 173 (42.2%)   | 15 (45.4%)  |         |
| <b>Обща давност на употребата на 5-ASA</b>                     |               |             |         |
| < от 1 год.                                                    | 77 (20.6%)    | 10 (32.3%)  | 0.228   |
| > от 1 год.                                                    | 297 (79.4%)   | 21 (67.7%)  |         |

За да се установи дали приемът, общата давност и начинът на употребата на 5-ASA могат да бъдат рисков фактор за наличието на дисплазия, беше проведена бинарна логистична регресия (табл.23).

**Таблица 23.** Отражава влиянието на приема, общата давност и начин на употребата на 5-ASA като рискови фактори за колоректална дисплазия

| Показател                                               |                         | OR    | 95% CI |        | p     |
|---------------------------------------------------------|-------------------------|-------|--------|--------|-------|
| Лечение с 5-ASA                                         |                         | 0.056 | 0.343  | 6.491  | 0.591 |
| Перорален прием на 5-ASA                                |                         | 1.202 | 0.352  | 4.102  | 0.769 |
| Употреба на 5-ASA под формата на клизми или супозитории |                         | 1.452 | 0.681  | 3.096  | 0.334 |
| Обща давност на употребата на 5-ASA                     | Между 3 месеца и 5 год. | 0.921 | 0.316  | 2.689  | 0.881 |
|                                                         | >5 год.                 | 1.075 | 0.375  | 3.081  | 0.893 |
| Обща давност на употребата на 5-ASA                     |                         | 2.338 | 0.487  | 11.224 | 0.289 |

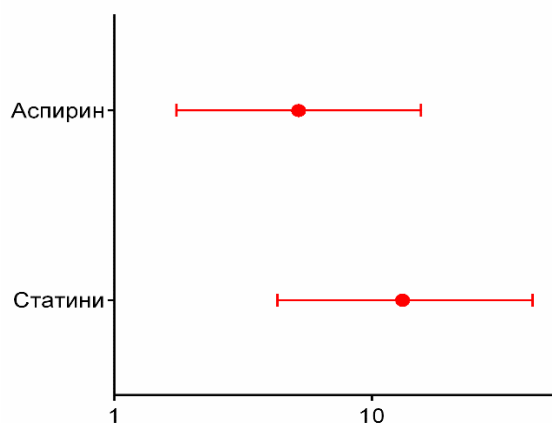
**Таблица 24.** Отражава различията между тези с дисплазия и тези без дисплазия по отношение на продължителността на приема на Azathioprine (AZA) и лечението с биологична терапия и статини

| Характеристика                           | Без дисплазия | С дисплазия | p value |
|------------------------------------------|---------------|-------------|---------|
| <b>Обща давност на употребата на AZA</b> |               |             |         |
| Никога или < 1 год.                      | 266 (64.9%)   | 26 (78.79%) | 0.177   |
| Между 1 год. и 5 год.                    | 88 ( 21.5%)   | 6 (18.18%)  |         |
| >5 год.                                  | 56 (13.7%)    | 1 (3.03%)   |         |
| <b>Лечение с биологична терапия</b>      |               |             |         |
| Да                                       | 65 (15.9)     | 3 (9.1%)    | 0.432   |
| Не                                       | 345 (84.1%)   | 30 (90.9%)  |         |
| <b>Употреба на статини</b>               |               |             |         |
| Да                                       | 7 (1.7%)      | 6 (18.2%)   | <0.001  |
| Не                                       | 403 (98.3%)   | 27 (81.8%)  |         |

**Таблица 25.** Отражава различията между тези с дисплазия и тези без дисплазия по отношение на прием на аспирин и/или НСПВС, фолиева киселина, UDCA и системни кортикостероиди

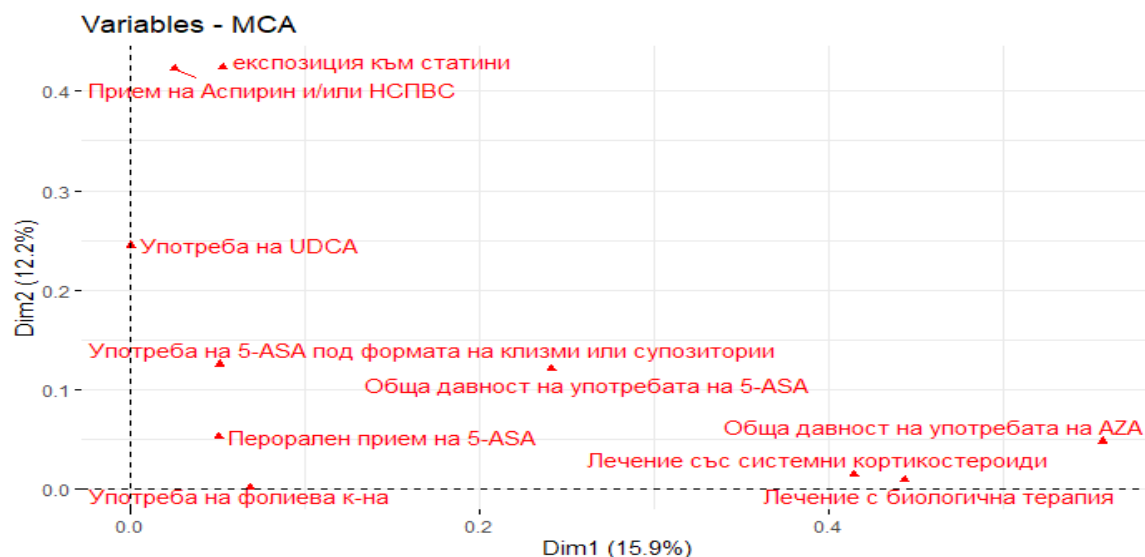
| Характеристика                              | Без дисплазия | С дисплазия | p value |
|---------------------------------------------|---------------|-------------|---------|
| <b>Прием на Аспирин и/или НСПВС</b>         |               |             |         |
| Да                                          | 14 (3.4%)     | 5 (15.2%)   | 0.006   |
| Не                                          | 396 (96.6%)   | 28 (84.8%)  |         |
| <b>Употреба на фолиева к-на</b>             |               |             |         |
| Да                                          | 3 (0.7%)      | 0 (0.0%)    | 1.000   |
| Не                                          | 407 (99.3%)   | 33 (100%)   |         |
| <b>Употреба на UDCA</b>                     |               |             |         |
| Да                                          | 11 (2.7%)     | 2 (6.1%)    | 0.569   |
| Не                                          | 399 (97.3%)   | 31 (93.9%)  |         |
| <b>Лечение със системни кортикостероиди</b> |               |             |         |
| Да                                          | 243 (59.3%)   | 15 (45.5%)  | 0.172   |
| Не                                          | 167 (40.7%)   | 18 (54.5%)  |         |

От всички изследвани лекарства само аспиринът и/или НСПВС и статините показаха сигнификантна асоциация с наличието на дисплазия. Приемът на аспирин и/или НСПВС се асоциира с петорно завишен риск за дисплазия  $OR=5.2$ ,  $p=0.003$ ,  $CI$  1.2-15. Приемът на статини се асоциира с най-висок риск средно около 13 пъти ( $OR=13$ ,  $p=0.001$ ,  $CI$  95% 4.3-42) (фиг.14).



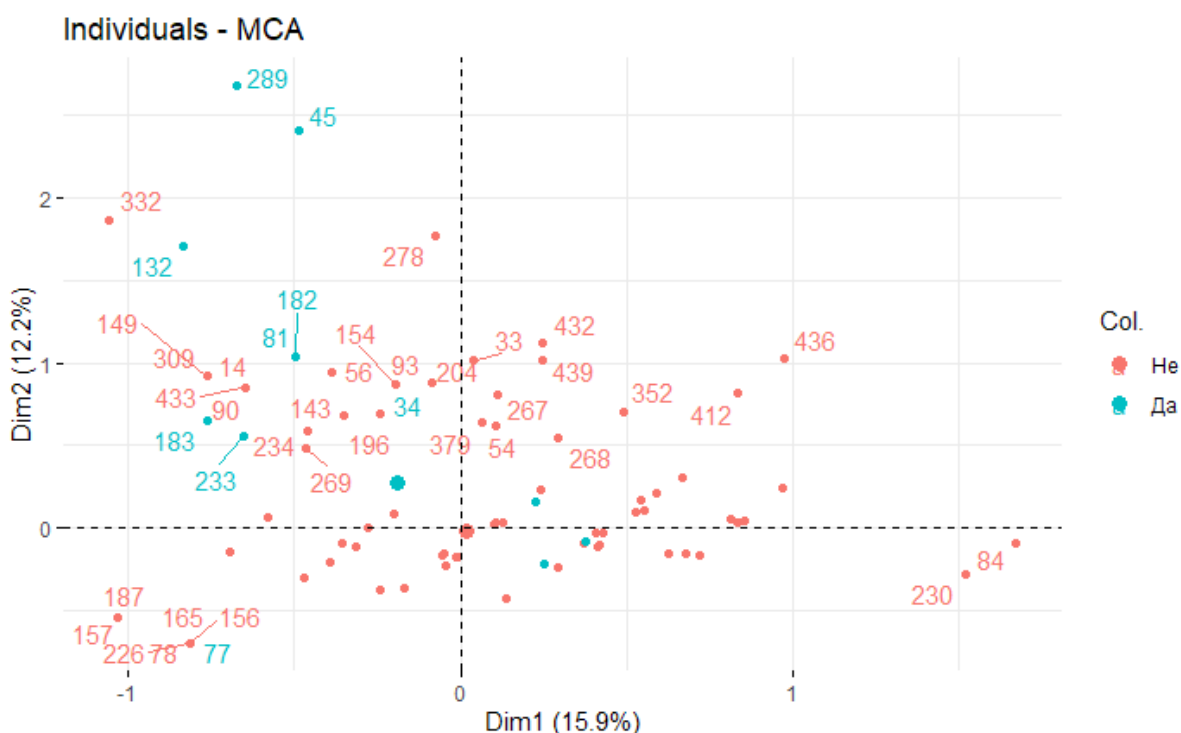
**Фигура 14.** Diamond plot отразява зависимостта между приема на статини и аспирин и/или НСПВС с диагнозата на дисплазия

При анализирания в настоящото проучване пациенти с ХВЧЗ често се налага прием на различни групи медикаменти в комбинация. Затова сравняването на употребата на медикаменти поотделно не е достатъчно между пациентите с ХВЧЗ и колоректална дисплазия и тези без доказана дисплазия в деветгодишния период на проследяване. За целта в настоящия дисертационен труд се постави за цел да се сравнят профилите на употребата на медикаменти между тези с дисплазия и тези без дисплазия и да се определи дали те са съществено различни и ако се различават, то по приема на кои медикаменти тази разлика е най-съществена. След предварително селективно изключване на болните с една хоспитализация, при която е поставена диагнозата ХВЧЗ, както и след премахване на болните с диагностициран КРК в деветгодишния анализиран период се проведе множествен кореспондентен анализ (MCA, Multiple Correspondence Analysis, библиотека *FactoMiner* в *Rstudio*). Това е статистическа техника, която има за цел да представи данните в двуизмерен вид, като същевременно представя и асоциативната връзка между отделните променливи, отразяващи приема на отделните класове лекарства. Анализът позволява да се визуализира „корелацията“ между отделните променливи, те се изобразяват върху двуизмерна координатна система, като позицията им корелира със силата на асоциативната връзка. Също така анализът позволява и да се изобразят отделните пациенти върху същата координатна система според профила на прием на отделните медикаменти (Фиг.15).



**Фигура 15.** Факторен плот, представящ корелацията на категориите на отделните променливи с измерение 1 (Dim 1) и измерение 2 (Dim 2). Близостта между променливите отразява силата на асоциативната връзка между тях

На следващата фигура, (Фиг.16) с различен цвят са изобразени пациентите с и без дисплазия. Не се вижда ясно разделение между терапевтичните профили на пациентите с и без дисплазия. Проведе се тестът на Fasano-Franceschini, който показва, че двете разпределения, тези на профилите на употреба на лекарства не се различават статистически помежду си,  $p=0.27$  (библиотека *fasano.franceschini.test* в RStudio). Голяма част от пациентите имат сходни/идентични профили от към терапия, което резултира до наслагването на образите/точките върху двуизмерната графика.



**Фигура 16.** Профили според приема на медикаменти на включените пациенти. Със зелен цвят са означени пациентите с колоректална дисплазия, а тези с червен цвят болните без дисплазия

С цифра е означен номерът на съответния пациент. Не се вижда отчетливо разграничаване между тези с дисплазия и тези без дисплазия според профила им на употреба на лекарства,  $p=0.27$ .

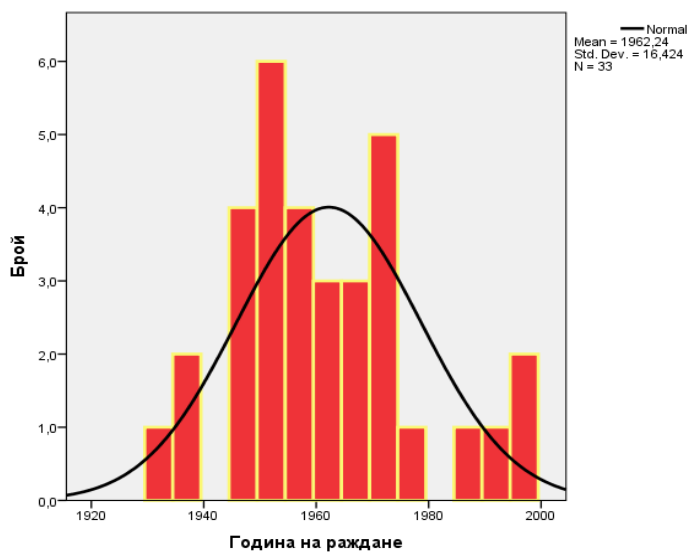
### 6.1.2 Колоректална дисплазия при пациенти с ХВЧЗ и засягане на ректум и/или колон

В периода на проследяване при 36 (7.66%) хоспитализирани пациенти с УК и БК от общо 470 пациенти с ХВЧЗ и колоректално засягане се установиха 30 аденома (Ad) и 10 сератни полипа (SPs), от които 7 са HPs, два са SSLD и един е TSA. При двама мъже с УК и при една жена с болест на Крон са верифицирани само HPs. При трима пациенти (двама с УК и един с БК), HPs ко-екзистират в дебелото черво заедно с други диспластични лезии. Поради малкия брой на пациентите, при които са хистологично доказани само и единствено HPs и с цел да се получат клинични данни за дисплазията, групата от трима болни със само HPs са изключени от статистическата обработка. Така при 33 пациенти (7.02%) от всички 470 болни в проучването са верифицирани хистологично 33 диспластични лезии. Вътрегрупово при пациентите с ХВЧЗ и верифицирана колоректална дисплазия преобладава мъжкият пол (69.7%,  $p=0.024$ ), като превалират и болните с УК (82%,  $p<0.001$ ).

**Таблица 26.** Отразява извадкови данни на пациентите с ХВЧЗ със засягане на ректум и/или колон и колоректална дисплазия

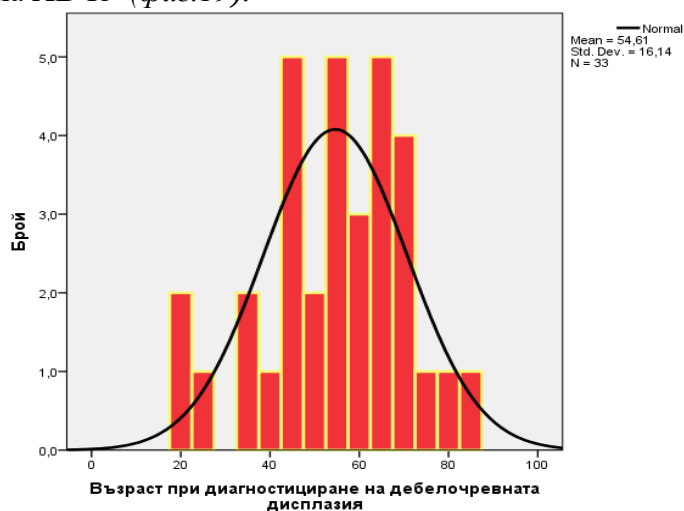
| Характеристика              | Диспластични лезии<br>n (%) | p      |
|-----------------------------|-----------------------------|--------|
| <b>Диагноза</b>             |                             |        |
| Улцерозен колит             | 27 (82.0%)                  | <0.001 |
| Болест на Крон              | 6 (18.0%)                   |        |
| <b>Пол</b>                  |                             |        |
| Мъже                        | 23 (69.7%)                  | 0.024  |
| Жени                        | 10 (30.3%)                  |        |
| <b>Населено място</b>       |                             |        |
| Град                        | 26 (78.8%)                  | <0.001 |
| Село                        | 7 (21.2%)                   |        |
| <b>Тютюнопушене</b>         |                             |        |
| Никога                      | 20 (60.6%)                  | <0.001 |
| Настоящ пушач               | 7 (21.2%)                   |        |
| Бивш пушач                  | 4 (12.1%)                   |        |
| Неясно                      | 2 (6.1%)                    |        |
| <b>Алкохолна консумация</b> |                             |        |
| Да                          | 6 (18.2%)                   | 0.071  |
| Не                          | 25 (75.8%)                  |        |
| Неясно                      | 2 (6.1%)                    |        |

Пациентите с ХВЧЗ и дисплазия са проследени  $1685 \pm 1659.7$  (mean  $\pm$  SD) дни или средно 4.61 години. 1962.24 е средната година на раждане на пациентите с ХВЧЗ и дисплазия (фиг.17).

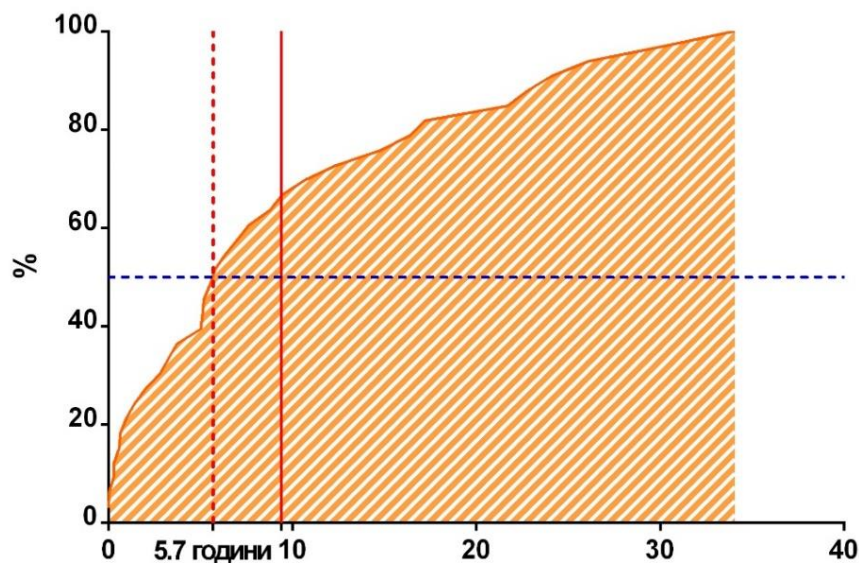


**Фигура 17.** Отразява годините на раждане на пациентите с ХВЧЗ и колоректална дисплазия

Възрастта на диагностициране на ХВЧЗ при пациентите с дисплазия е  $45.67 \pm 15.447$  (mean  $\pm$  SD) години. От друга страна, възрастта на диагностициране на дисплазията при болните с ХВЧЗ е  $54.61 \pm 16.140$  (mean  $\pm$  SD) години (фиг.18), или средният период, изминал от диагнозата на ХВЧЗ до откриване на колоректалната дисплазия в нашия период на проследяване, е средно 9.5 години или  $3456.45 \pm 3487.57$  (mean  $\pm$  SD) дни и при 50% от тези с дисплазия същата ще бъде открита средно 5.7 години след диагнозата на ХВЧЗ (фиг.19).



**Фигура 18.** Отразява възрастта при диагностициране на колоректалната дисплазията при пациентите с ХВЧЗ и засягане на ректум и/или колон



**Фигура 19.** Отражава времето от диагнозата на ХВЧЗ до диагнозата на колоректалната дисплазия в нашия анализиран период [червената прекъсната линия е „median”, а червената непрекъсната линия отразява „mean”]

При пациентите с УК и колоректална дисплазия преобладават тези с екстензия E2 според Монреалската класификацията (48.1%) (табл.27).

**Таблица 27.** Отражава екстензията на УК според Монреалската класификация при пациентите с колоректална дисплазия

|           | n (%)      |
|-----------|------------|
| <b>E1</b> | 2 (7.4%)   |
| <b>E2</b> | 13 (48.1%) |
| <b>E3</b> | 12 (44.4%) |

При пациентите с БК и колоректална дисплазия преобладават тези с илео-колично засягане (L3) (66.7%) (табл. 28).

**Таблица 28.** Отражава локализацията и поведението на БК според Монреалската класификация при пациентите с колоректална дисплазия

| Локализация при БК                  | n (%)     |
|-------------------------------------|-----------|
| L1 (тънкочревна)                    | 0 (0.0%)  |
| L2 (дебелочревна)                   | 2 (33.3%) |
| L3 (илео-колично)                   | 4 (66.7%) |
| <b>Поведение на БК</b>              |           |
| B1 (нестриктуриращо; непенетриращо) | 2 (33.3%) |
| B2 (стриктуриращо)                  | 2 (33.3%) |
| B3 (пенетриращо)                    | 2 (33.3%) |

На *таблица 29* са представени различията между пациентите с УК и БК с колоректална дисплазия.

**Таблица 29.** Отражава различията между пациентите с УК и БК с дисплазия по отношение на пол, възраст при диагнозата на ХВЧЗ и самата дисплазия, времето от диагнозата на ХВЧЗ до доказване на дисплазията в анализирания период както и периода на проследяване

| Характеристика                                                                      | УК            | БК             | p value |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------|---------|
| <b>Пол</b>                                                                          |               |                |         |
| Мъже                                                                                | 19 (70.4%)    | 4 (66.7%)      | 0.784   |
| Жени                                                                                | 8 (29.6%)     | 2 (33.3%)      |         |
| <b>Възраст при диагностициране на ХВЧЗ (mean ± SD)</b>                              | 49.07±12.940  | 30.33±17.64    | 0.010   |
| <b>Възраст при диагностициране на дисплазията (mean ± SD)</b>                       | 57.22±14.192  | 42.83±20.41    | 0.107   |
| <b>Период (дни) от диагнозата на ХВЧЗ до доказване на дисплазията ( mean ± SD )</b> | 3178.2±3058.4 | 4708.5±5186.98 | 0.779   |
| <b>Период (дни) на проследяване</b>                                                 | 1574.6±1530.8 | 2181.6±2254.5  | 0.608   |

Двама от пациентите с УК и установена дисплазия имат съпътстващ ПСХ. От друга страна, при двама пациенти с УК и дисплазия са налице анамнестични данни за първа линия родственици с КРК. Двама от пациентите с БК и дисплазия са били оперирани за КРК в миналото. Несигнификантност се отчете и между броя на известните релапси/обостряния на ХВЧЗ до диагнозата на дисплазията между пациентите с УК и БК ( $p=0.837$ ) (табл.30).

**Таблица 30.** Отражава различията между пациентите с УК и БК с дисплазия по отношение на съпътстващ ПСХ, фамилната анамнеза за КРК, наличие на диагностициран в миналото КРК, както и брой известни релапси/обостряния до диагнозата на колоректалната дисплазия

| Характеристика                                 | УК         | БК        | <i>p value</i> |
|------------------------------------------------|------------|-----------|----------------|
| <b>Първичен склерозиращ холангит</b>           |            |           |                |
| Да                                             | 2 (7.4%)   | 0 (0.0%)  | 1.000          |
| Не                                             | 25 (92.6%) | 6 (100%)  |                |
| <b>Фамилна анамнеза за КРК</b>                 |            |           |                |
| Да                                             | 2 (7.4%)   | 0 (0.0%)  | 0.520          |
| Не                                             | 22 (81.5%) | 6 (100%)  |                |
| Неясно                                         | 3 (11.1%)  | 0 (0.0%)  |                |
| <b>Степен на родственоост за КРК</b>           |            |           |                |
| Първа линия родственик                         | 2 (100%)   | 0 (0.0%)  | n/a            |
| Втора линия родственик                         | 0 (0.0%)   | 0 (0.0%)  |                |
| <b>Анамнеза за КРК</b>                         |            |           |                |
| Да                                             | 0 (0.0%)   | 2 (33.3%) | 0.028          |
| Не                                             | 27 (100%)  | 4 (66.7%) |                |
| <b>Брой релапси до диагноза на дисплазията</b> |            |           |                |
| < 3 релапса                                    | 14 (51.9%) | 4 (66.7%) | 0.837          |
| ≥ 3 релапса                                    | 13 (48.1%) | 2 (33.3%) |                |

При двама пациенти с УК (1 жена; 1 мъж) със съпътстващ ПСХ са диагностицирани един тубуларен и един тубулоуилозен аденом. ПСХ е установен и при двамата болни след диагностициране на УК. Дисплазията при тях е видима и е локализирана в левия колон. Средното време от диагнозата на ХВЧЗ при двамата болни до установяването на

дисплазията в нашия период на проследяване е средно 10.7 години, а средното време от поставянето на диагнозата ПСХ до откриването на дисплазията е 5.69 години или  $2077.50 \pm 1919.795$  (Mean $\pm$ SD) дни. Средната възраст при диагностициране на аденомите при двамата пациенти е  $67.00 \pm 1.41$  (Mean $\pm$ SD) години (табл.31).

**Таблица 31.** Отражава извадкови данни за двамата пациенти с УК и съпътстващ ПСХ, както и характеристики на установената при тях дебелочревна дисплазия

| Показател                                        | N=2            | n (%)      |
|--------------------------------------------------|----------------|------------|
| Пол                                              | жени           | 1 (50.0%)  |
|                                                  | мъже           | 1 (50.0%)  |
| Екстензия на заболяването                        | E2             | 1 (50.0%)  |
|                                                  | E3             | 1 (50.0%)  |
| Фамилна анамнеза за КРК                          | Да             | 0 (0.0%)   |
|                                                  | Не             | 2 (100.0%) |
| Видима или невидима дисплазия                    | Видима         | 2 (100.0%) |
|                                                  | Невидима       | 0 (0.0%)   |
| Вид на дисплазията според Парижката класификация | Полипоидна     | 1 (50.0%)  |
|                                                  | Неполипоидна   | 1 (50.0%)  |
| Степен на дисплазия                              | Нискостепенна  | 1 (50.0%)  |
|                                                  | Високостепенна | 1 (50.0%)  |
| Локализация на аденомите                         | Десен колон    | 0 (0.0%)   |
|                                                  | Ляв колон      | 2 (100.0%) |
|                                                  | Ректум         | 0 (0.0%)   |

При двама мъже с УК и тубуларни аденоми са налице анамнестични данни за първа линия родственик с КРК. При тези пациенти дисплазията е видима и полипоидна според Парижката класификация (табл.32).

**Таблица 32.** Отразява извадкови данни за двамата пациенти с УК с анамнестични данни за първа линия родственици с КРК и характеристики на установената при тях колоректална дисплазия

| Показател                                                            | N=2             | n (%)      |
|----------------------------------------------------------------------|-----------------|------------|
| Пол                                                                  | жени            | 0 (0.0%)   |
|                                                                      | мъже            | 2 (100.0%) |
| Видима или невидима дисплазия                                        | Видима          | 2 (100.0%) |
|                                                                      | Невидима        | 0 (0.0%)   |
| Вид на дисплазията според Парижката класификация                     | Полипоидна      | 2 (100.0%) |
|                                                                      | Неполипоидна    | 0 (0.0%)   |
| Степен на дисплазията                                                | Нискостепенна   | 1 (50.0%)  |
|                                                                      | Високостепенна  | 1 (50.0%)  |
| Локализация на аденомите                                             | Десен колон     | 0 (0.0%)   |
|                                                                      | Ляв колон       | 1 (50.0%)  |
|                                                                      | Ректум          | 1 (50.0%)  |
| Възраст при диагностициране на аденома (Mean±SD)                     | 59.00±5.66      |            |
| Време (дни) от диагнозата на ХВЧЗ до диагнозата на аденома (Mean±SD) | 2286.00±1306.73 |            |

При двама пациенти с БК (1 мъж; 1 жена) с анамнестични данни за хистологично верифициран КРК в миналото са доказани тубуларен и тубуловилозен аденом. При тези пациенти дисплазията е видима, неполипоидна и локализирана в левия колон (табл.33).

**Таблица 33.** Отражава извадкови данни за двамата пациенти с БК с хистологично верифициран КРК в миналото и характеристики на установената при тях дисплазия

| Показател                                                               | N=2            | n (%)           |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------|
| Пол                                                                     | жени           | 1 (50.0%)       |
|                                                                         | мъже           | 1 (50.0%)       |
| Видима или невидима диспалзия                                           | Видима         | 2 (100.0%)      |
|                                                                         | Невидима       | 0 (0.0%)        |
| Вид на дисплазията според Парижката класификация                        | Полипоидна     | 0 (0.0%)        |
|                                                                         | Неполипоидна   | 2 (100.0%)      |
| Степен на дисплазията                                                   | Нискостепенна  | 1 (50.0%)       |
|                                                                         | Високостепенна | 1 (50.0%)       |
| Локализация на аденомите                                                | Ляв колон      | 2 (100.0)       |
|                                                                         | Десен колон    | 0 (0.0%)        |
| Възраст при диагностициране на аденома (Mean±SD)                        |                | 63.50±2.12      |
| Време (дни) от диагнозата на ХВЧЗ до до диагнозата на аденома (Mean±SD) |                | 6220.00±8789.33 |

Проведе се тест на Фишер, за да се потърси асоциация между броя на известните релапси/обострения при болните с УК и дали дисплазията е видима или невидима при тях (табл.34). Чрез този тест се определи дали има асоциация между броя на известните релапси/обострения при болните с УК и степента на дисплазията при тях (табл.35). Осъществяването на такъв анализ за шестте пациенти с БК и дисплазия е невъзможен поради малкия им брой.

**Таблица 34.** Отражава асоциацията между броя на известните релапси/обострения при болните с УК до диагнозата на диспластичните лезии с това дали дисплазията е видима или невидима за ендоскописта

| Видима или невидима диспалзия |   | Общ брой релапси до диагнозата на дисплазията |        | Общо   | p     |
|-------------------------------|---|-----------------------------------------------|--------|--------|-------|
|                               |   | <3                                            | ≥3     |        |       |
| Невидима дисплазия            | N | 1                                             | 0      | 1      | 1.000 |
|                               | % | 7.1%                                          | 0.0%   | 3.7%   |       |
| Видима дисплазия              | N | 13                                            | 13     | 26     |       |
|                               | % | 92.9%                                         | 100.0% | 96.3%  |       |
| Общо                          | N | 14                                            | 13     | 27     |       |
|                               | % | 100.0%                                        | 100.0% | 100.0% |       |

**Таблица 35.** Отражава асоциацията между броя на известните релапси/обострения при болните с УК до диагнозата на диспластичните лезии със самата степен на дисплазия

| Степен на дисплазия |   | Общ брой релапси до диагнозата на дисплазията |        | Общо   | p            |
|---------------------|---|-----------------------------------------------|--------|--------|--------------|
|                     |   | <3                                            | ≥3     |        |              |
| Нискостепенна       | N | 9                                             | 6      | 15     | <b>0.449</b> |
|                     | % | 64.3%                                         | 46.2%  | 55.6%  |              |
| Високостепенна      | N | 5                                             | 7      | 12     |              |
|                     | % | 35.7%                                         | 53.8%  | 44.4%  |              |
| Общо                | N | 14                                            | 13     | 27     |              |
|                     | % | 100.0%                                        | 100.0% | 100.0% |              |

Не се установи асоциация/корелация между продължителността на приема на 5-ASA при пациентите с УК със степента на дисплазията (табл.36 и табл.37). Осъществяването на такъв анализ за шестте пациенти с БК и дисплазия е невъзможен поради малкия им брой.

**Таблица 36.** Отражава несигнификантната асоциация между продължителността на приема на 5-ASA при пациенти с УК и установената при тях степен на колоректална дисплазия

| Общо време на употребата на 5-ASA до диагнозата на дисплазията |   | Степен на дисплазията |                | Общо   | p            |
|----------------------------------------------------------------|---|-----------------------|----------------|--------|--------------|
|                                                                |   | Нискостепенна         | Високостепенна |        |              |
| никога или <3 месеца общо                                      | N | 2                     | 1              | 3      | <b>0.225</b> |
|                                                                | % | 13.3%                 | 8.3%           | 11.1%  |              |
| между 3 месеца и 5 години                                      | N | 8                     | 3              | 11     |              |
|                                                                | % | 53.3%                 | 25.0%          | 40.7%  |              |
| >5 години                                                      | N | 5                     | 8              | 13     |              |
|                                                                | % | 33.3%                 | 66.7%          | 48.1%  |              |
| Общо                                                           | N | 15                    | 12             | 27     |              |
|                                                                | % | 100.0%                | 100.0%         | 100.0% |              |

**Таблица 37.** Отражава несигнификантната асоциация между продължителността на приема на 5-ASA при пациенти с УК и установената при тях степен на колоректална дисплазия

| Общо време на употребата на 5-ASA до диагнозата на дисплазията |   | Степен на дисплазията |                | Общо   | p            |
|----------------------------------------------------------------|---|-----------------------|----------------|--------|--------------|
|                                                                |   | Нискостепенна         | Високостепенна |        |              |
| <1 година                                                      | N | 6                     | 3              | 9      | <b>0.343</b> |
|                                                                | % | 40.0%                 | 25.0%          | 33.3%  |              |
| >1 година                                                      | N | 9                     | 9              | 18     |              |
|                                                                | % | 60.0%                 | 75.0%          | 66.7%  |              |
| Общо                                                           | N | 15                    | 12             | 27     |              |
|                                                                | % | 100.0%                | 100.0%         | 100.0% |              |

**Таблица 38.** Отражава употребата, начина на приложение и продължителността на лечението с 5-ASA при пациентите с УК и БК до диагнозата на колоректалната дисплазия в анализирания период

| Характеристика                                               | УК         | БК        | p value |
|--------------------------------------------------------------|------------|-----------|---------|
| <b>Лечение с 5-ASA</b>                                       |            |           |         |
| Да                                                           | 27 (100%)  | 4 (66.7%) | 0.028   |
| Не                                                           | 0 (0.0%)   | 2 (33.3%) |         |
| <b>Перорален прием на 5-ASA</b>                              |            |           |         |
| Да                                                           | 26 (96.3%) | 4 (66.7%) | 0.078   |
| Не                                                           | 1 (3.7%)   | 2 (33.3%) |         |
| <b>Употреба на 5-ASA под формата на клизми и супозитории</b> |            |           |         |
| Да                                                           | 11 (40.7%) | 0 (0.0%)  | 0.077   |
| Не                                                           | 16 (59.3%) | 6 (100%)  |         |
| <b>Обща давност на употребата на 5-ASA</b>                   |            |           |         |
| Никога или < 3 месеца                                        | 3 (11.1%)  | 2 (33.3%) | 0.386   |
| Между 3 месеца и 5 год.                                      | 11 (40.7%) | 2 (33.3%) |         |
| >5 год.                                                      | 13 (48.1%) | 2 (33.3%) |         |
| <b>Обща давност на употребата на 5-ASA</b>                   |            |           |         |
| < от 1 год.                                                  | 9 (33.3%)  | 1 (25.0%) | 1.000   |
| > от 1 год.                                                  | 18 (66.7%) | 3 (75.0%) |         |

**Таблица 39.** Отражава данните за приема на Azathioprine (AZA), както и лечението с биологична терапия и статини до диагнозата на колоректалната дисплазия при пациентите с УК и БК

| Характеристика                    | УК         | БК        | p value |
|-----------------------------------|------------|-----------|---------|
| Прием на AZA                      |            |           |         |
| Да                                | 5 (18.5%)  | 4 (66.7%) | 0.034   |
| Не                                | 22 (81.5%) | 2 (33.3%) |         |
| Обща давност на употребата на AZA |            |           |         |
| Никога или < 1 год.               | 23 (85.2%) | 3 (50%)   | 0.054   |
| Между 1 год. и 5 год.             | 4 (14.8%)  | 2 (33.3%) |         |
| >5 год.                           | 0 (0.0%)   | 1 (16.7%) |         |
| Употреба на биологична терапия    |            |           |         |
| Да                                | 2 (7.4%)   | 1 (16.7%) | 0.464   |
| Не                                | 25 (92.6%) | 5 (83.3%) |         |
| Употреба на статини               |            |           |         |
| Да                                | 6 (22.2%)  | 0 (0.0%)  | 0.555   |
| Не                                | 21 (77.8%) | 6 (100%)  |         |

Не се установи асоциация между приема на AZA със степента на дисплазията при пациентите с УК (табл.40).

**Таблица 40.** Отражава несигнификантната асоциация между приема на AZA със степента на дисплазията при пациентите с УК

| Прием на AZA |   | Степен на дисплазията |                | Общо   | p     |
|--------------|---|-----------------------|----------------|--------|-------|
|              |   | Нискостепенна         | Високостепенна |        |       |
| Не           | N | 12                    | 10             | 22     | 0.612 |
|              | % | 80.0%                 | 83.3%          | 81.5%  |       |
| Да           | N | 3                     | 2              | 5      |       |
|              | % | 20.0%                 | 16.7%          | 18.5%  |       |
| Общо         | N | 15                    | 12             | 27     |       |
|              | % | 100.0%                | 100.0%         | 100.0% |       |

Несигнификантна се оказва асоциацията между общата давност на приема на AZA до диагнозата на дисплазията в анализирания период при пациентите с УК със степента на самата дисплазия при тях (табл.41).

**Таблица 41.** Отражава несигнификантната асоциация между общата продължителност на приема на AZA със степента на дисплазията при пациентите с УК

| Обща давност на употреба на AZA до диагностициране на дисплазията |   | Степен на дисплазията |                | Общо   | p     |
|-------------------------------------------------------------------|---|-----------------------|----------------|--------|-------|
|                                                                   |   | Нискостепенна         | Високостепенна |        |       |
| Никога или <1 година общо                                         | N | 13                    | 10             | 23     | 0.611 |
|                                                                   | % | 86.7%                 | 83.3%          | 85.2%  |       |
| между 1 и 5 години                                                | N | 2                     | 2              | 4      |       |
|                                                                   | % | 13.3%                 | 16.7%          | 14.8%  |       |
| Общо                                                              | N | 15                    | 12             | 27     |       |
|                                                                   | % | 100.0%                | 100.0%         | 100.0% |       |

Не се установи асоциативна връзка между биологичната терапия със степента на дисплазията при пациентите с УК (табл.42).

**Таблица 42.** Отражава несигнификантната асоциация между биологичната терапия и степента на дисплазия при пациентите с УК

| Лечение с биологична терапия до диагнозата на дисплазията |   | Степен на дисплазията |                | Общо   | p     |
|-----------------------------------------------------------|---|-----------------------|----------------|--------|-------|
|                                                           |   | Нискостепенна         | Високостепенна |        |       |
| Не                                                        | N | 15                    | 10             | 25     | 0.188 |
|                                                           | % | 100.0%                | 83.3%          | 92.6%  |       |
| Да                                                        | N | 0                     | 2              | 2      |       |
|                                                           | % | 0.0%                  | 16.7%          | 7.4%   |       |
| Общо                                                      | N | 15                    | 12             | 27     |       |
|                                                           | % | 100.0%                | 100.0%         | 100.0% |       |

Не се установи асоциативна връзка между експозицията към статини със степента на дисплазията при пациентите с УК (табл.43).

**Таблица 43.** Отражава несигнификантната асоциация между приема на статини и степента на дисплазия при пациентите с УК

| Употреба на статини до диагнозата на дисплазията |   | Степен на дисплазията |                | Общо   | p     |
|--------------------------------------------------|---|-----------------------|----------------|--------|-------|
|                                                  |   | Нискостепенна         | Високостепенна |        |       |
| Не                                               | N | 12                    | 9              | 21     | 0.557 |
|                                                  | % | 80.0%                 | 75.0%          | 77.8%  |       |
| Да                                               | N | 3                     | 3              | 6      |       |
|                                                  | % | 20.0%                 | 25.0%          | 22.2%  |       |
| Общо                                             | N | 15                    | 12             | 27     |       |
|                                                  | % | 100.0%                | 100.0%         | 100.0% |       |

Малкият брой пациенти с БК и съпътстваща колоректална дисплазия не позволява провеждането на анализ за установяване асоциацията между приема на AZA, лечението с биологични продукти и статини със степента на дисплазията.

**Таблица 44.** Отражава данните за лечението с аспирин, нестероидни противовъзпалителни медикаменти (НСПВС), фолиева киселина, UDCA и системни кортикостероиди до диагнозата на колоректалната дисплазия при пациентите с УК и БК

| Характеристика                       | УК         | БК        | p value |
|--------------------------------------|------------|-----------|---------|
| Прием на Аспирин и/или НСПВС         |            |           |         |
| Да                                   | 5 (18.5%)  | 0 (0.0%)  | 0.556   |
| Не                                   | 22 (81.5%) | 6 (100%)  |         |
| Употреба на фолиева к-на             |            |           |         |
| Да                                   | 0 (0.0%)   | 0 (0.0%)  | n/a     |
| Не                                   | 27 (100%)  | 6 (100%)  |         |
| Употреба на UDCA                     |            |           |         |
| Да                                   | 2 (7.4%)   | 0 (0.0%)  | 1.000   |
| Не                                   | 25 (92.6%) | 6 (100%)  |         |
| Лечение със системни кортикостероиди |            |           |         |
| Да                                   | 13 (48.1%) | 2 (33.3%) | 0.665   |
| Не                                   | 14 (51.9%) | 4 (66.7%) |         |

Несигнификантна е асоциацията между експозицията към аспирин и/или НСПВС и степента на дисплазия при пациентите с УК (табл.45).

**Таблица 45.** Отражава несигнификантната асоциация между експозицията на аспирин и/или НСПВС със степента на дисплазията при пациенти с УК

| Експозиция към аспирин и/или НСПВС до диагнозата на дисплазията |   | Степен на дисплазията |                | Общо   | p     |
|-----------------------------------------------------------------|---|-----------------------|----------------|--------|-------|
|                                                                 |   | Нискостепенна         | Високостепенна |        |       |
| Не                                                              | N | 12                    | 10             | 22     | 0.612 |
|                                                                 | % | 80.0%                 | 83.3%          | 81.5%  |       |
| Да                                                              | N | 3                     | 2              | 5      |       |
|                                                                 | % | 20.0%                 | 16.7%          | 18.5%  |       |
| Общо                                                            | N | 15                    | 12             | 27     |       |
|                                                                 | % | 100.0%                | 100.0%         | 100.0% |       |

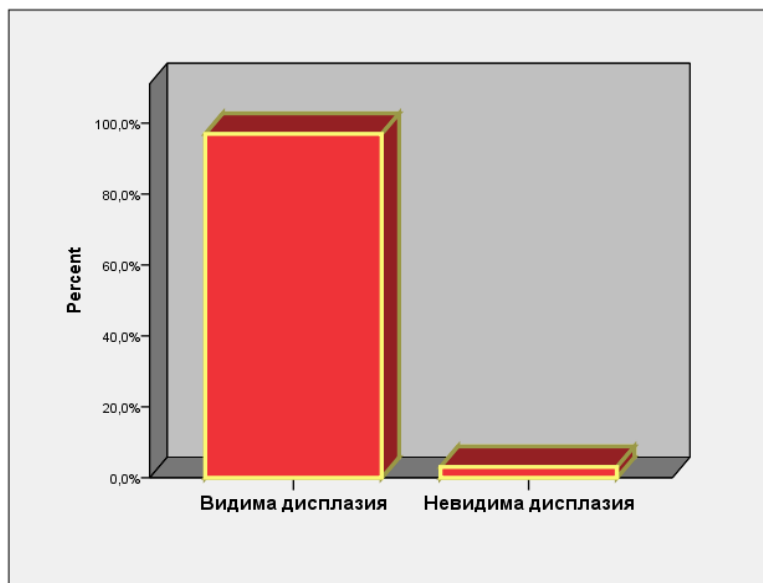
Не се установи сигнификантна асоциация между лечението с кортикостероиди със системно действие и степента на дисплазията при пациенти с УК (табл.46).

**Таблица 46.** Отражава несигнификантната асоциация между лечението с кортикостероиди със системно действие до диагнозата на колоректалната дисплазия с нейната степен при пациентите с УК

| Лечение с кортикостероиди със системно действие до диагнозата на дисплазията |   | Степен на дисплазията |                | Общо   | p     |
|------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------|----------------|--------|-------|
|                                                                              |   | Нискостепенна         | Високостепенна |        |       |
| Не                                                                           | N | 8                     | 6              | 14     | 0.585 |
|                                                                              | % | 53.3%                 | 50.0%          | 51.9%  |       |
| Да                                                                           | N | 7                     | 6              | 13     |       |
|                                                                              | % | 46.7%                 | 50.0%          | 48.1%  |       |
| Общо                                                                         | N | 15                    | 12             | 27     |       |
|                                                                              | % | 100.0%                | 100.0%         | 100.0% |       |

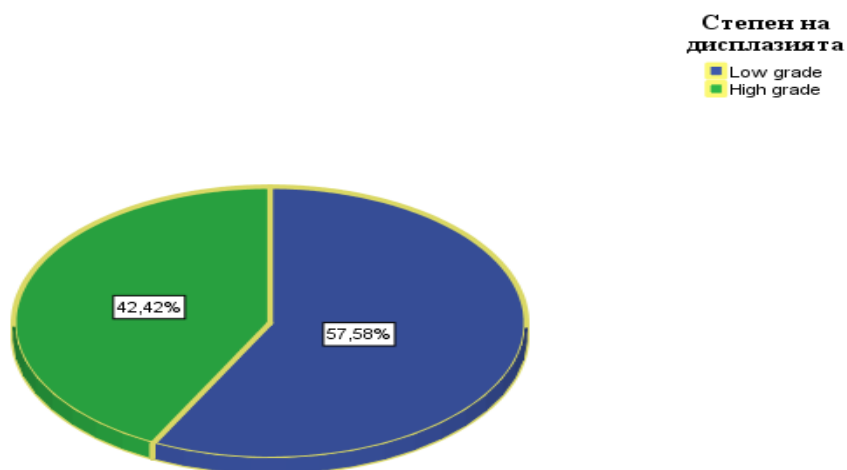
Анализът, необходим за проучване на влиянието при лечението с аспирин и/или НСПВС, както и това с кортикостероиди със системно действие върху степента на дисплазията при пациентите с БК, не е осъществим поради техния малък брой.

Сред всичките тридесет и три пациенти с ХВЧЗ колоректалната дисплазия е преобладаващо видима ( $97\%, p < 0.001$ ) (фиг.20).



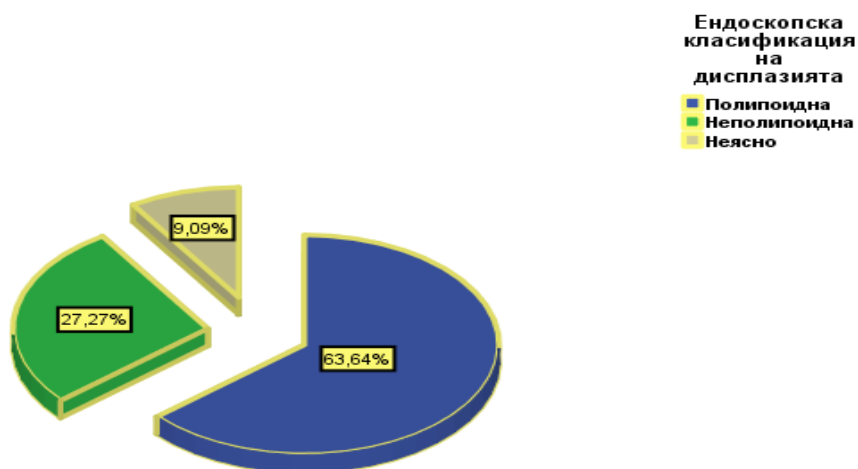
**Фигура 20.** Отражава процентово разпределението на ендоскопски видимата и невидимата за ендоскописта дисплазия при пациентите с ХВЧЗ

Макар и несигнификантно преобладава нискостепенната дисплазия (LGD) (57.58%;  $p = 0.388$ ) (фиг.21).



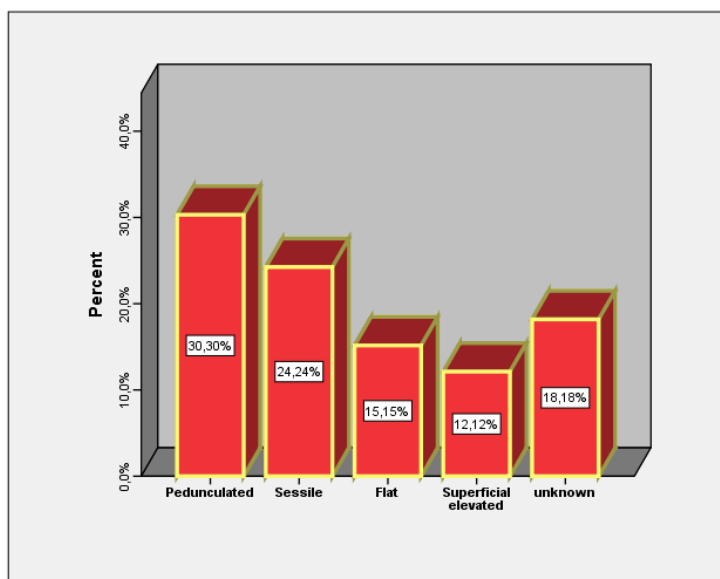
**Фигура 21.** Отражава процентово разпределението между LGD и HGD при пациентите с ХВЧЗ

Оценена според Парижката класификация, преобладава полипоидната дисплазия над неполипоидната ( $p < 0.043$ ) (фиг.22).



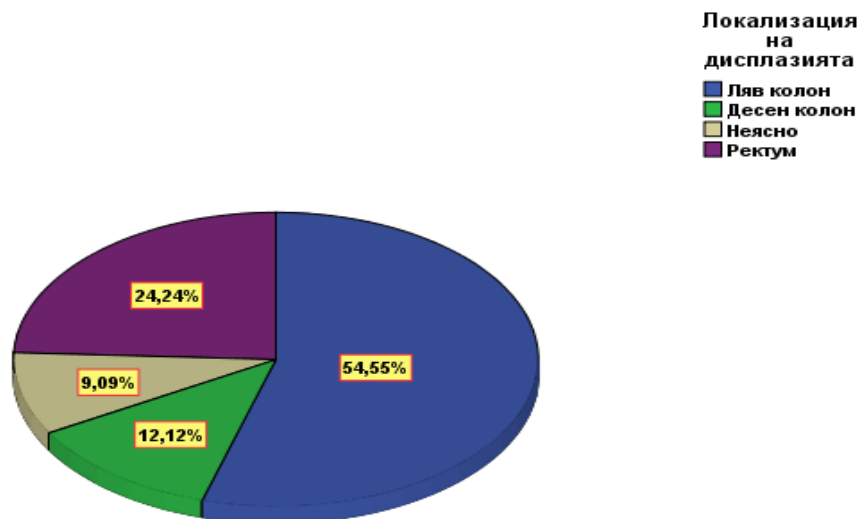
**Фигура 22.** Отражава процентово разпределението на дисплазията според Парижката класификация

На Фигура 23 е представена ендоскопската класификация на дисплазията според модифицираната Парижка класификация. Част от диспластичните лезии са описани като полипоидни, но без да може да се каже категорично дали са педункулирани или сесилни.



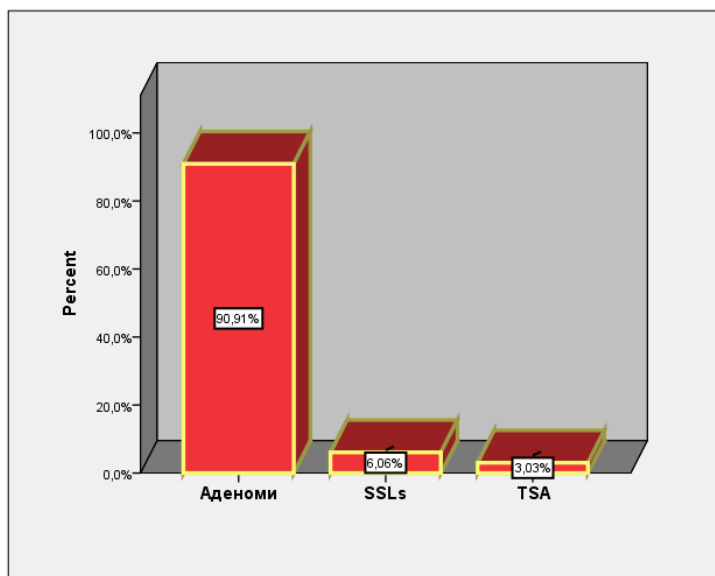
**Фигура 23.** Отражава процентово разпределението на дисплазията според модифицираната Парижка класификация

54.55% от дисплазията при пациентите с ХВЧЗ е локализирана в левия колон (фиг.24).



**Фигура 24.** Отражава разположението на дисплазията

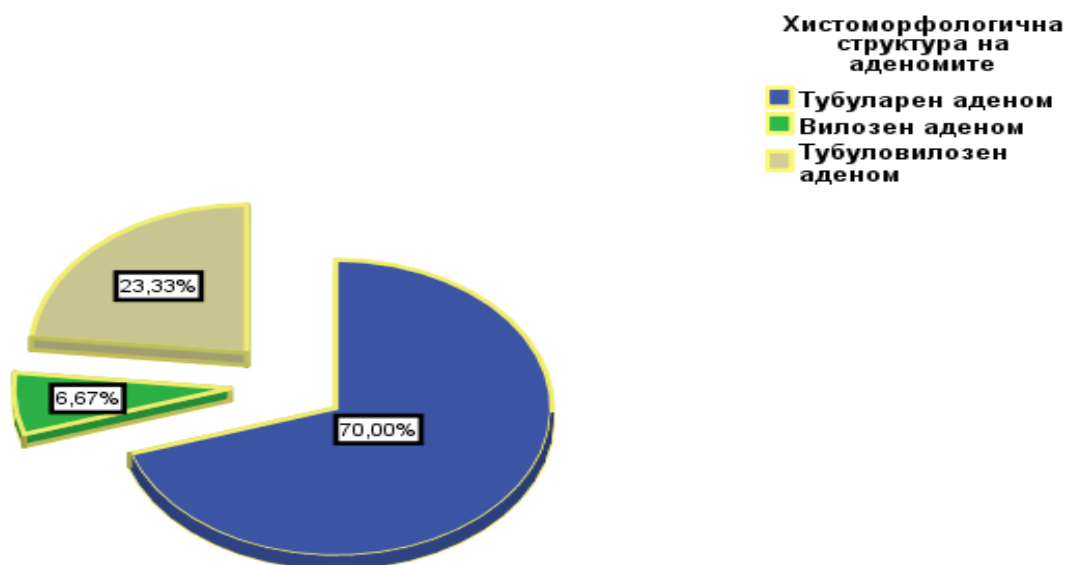
Аденомите съставляват най-честите диспластични лезии при пациентите с ХВЧЗ (90.91%;  $p < 0.001$ ) (фиг.25).



**Фигура 25.** Отражава процентово разпределението на типа диспластични лезии при пациентите с ХВЧЗ и засягане на ректум и/или колон

Установените 30 Ad при 30 пациенти с ХВЧЗ от общо 470 детерминират обща честота на Ad сред нашата популация болни от 6.38%. Ad са установени при 24 пациенти с УК от общо 293 или честотата на Ad сред пациентите с УК е 8.19% и съответно на SSLs с дисплазия е 0.68% (2 пациенти с УК и SSLs) и 0.34% за TSA (1 пациент с УК и TSA). Честотата на Ad при тези с БК е 3.57% (6 пациенти с БК и Ad от общо 168). От друга страна 22 от тези с установен Ad са мъже на фона на общо 262 мъже с ХВЧЗ, което определя честота на Ad сред мъжете от 8.4%. Честотата на Ad сред жените е 3.85% (налице са 8 жени с Ad сред общо 208 жени в цялата групата). Двата SSLs с дисплазия при двама пациенти от общо 470 болни определят честота от 0.43%. Единият TSA при един болен от общо 470 детерминира честота за TSA сред цялата група пациенти от 0.21%. Честотата на SSLs сред мъжете е 0.38% (налице е 1 мъж с SSL от общо 262 мъже), а при жените е 0.48% (1 жена с SSL сред общо 208 жени). От друга страна, честотата на TSA сред жените е 0.48% (установена 1 жена с TSA при общо 208 жени).

Сред аденомите преобладават тези, които са хистоморфологично оценени като тубуларни (70.0%;  $p=0.022$ ) (фиг.26).



**Фигура 26.** Отражава хистоморфологичната структура на аденомите при пациентите с ХВЧЗ

Установява се сигнификантна асоциация между провеждането на тотална ФКС с откриването на дисплазия ( $p=0.009$ ) (табл.47), като сигнификантно по-често дисплазията се открива в зони, засегнати от предхождащо възпаление ( $p<0.001$ ) (табл.48).

**Таблица 47.** *Представя сигнификантна асоциация между откриването на колоректална дисплазия с провеждането на тотална ФКС*

| Характеристика                                   |    | Дисплазия |      | <i>p</i>     |
|--------------------------------------------------|----|-----------|------|--------------|
|                                                  |    | N         | %    |              |
| Дисплазия, открита при провеждане на тотална ФКС | Не | 9         | 27.3 | <b>0.009</b> |
|                                                  | Да | 24        | 72.7 |              |

**Таблица 48.** *Отразява сигнификантно по-честото разположение на диспластичните лезии в зони на предхождащо възпаление*

| Характеристика                                      |        | Дисплазия |      | <i>p</i>         |
|-----------------------------------------------------|--------|-----------|------|------------------|
|                                                     |        | N         | %    |                  |
| Дисплазия, открита в зони на предхождащо възпаление | Не     | 3         | 9.1  | <b>&lt;0.001</b> |
|                                                     | Да     | 26        | 78.8 |                  |
|                                                     | Неясно | 4         | 12.1 |                  |

Не се установи сигнификантна асоциация между откриването на дисплазия с наличието на ендоскопска ремисия при пациентите с ХВЧЗ ( $p=0.863$ ) (табл.49).

**Таблица 49.** *Отразява несигнификантната асоциация между откриването на дисплазия с наличието на ендоскопска ремисия*

| Характеристика                             |    | Дисплазия |      | <i>p</i> |
|--------------------------------------------|----|-----------|------|----------|
|                                            |    | N         | %    |          |
| Дисплазия, открита при ендоскопска ремисия | Не | 17        | 51.5 | 0.863    |
|                                            | Да | 16        | 48.5 |          |

Несигнификантна е асоциацията по отношение разположението на дисплазията в зони на настоящо възпаление или в зони, лишени от възпаление към момента ( $p=0.223$ ) (табл.50).

**Таблица 50.** Отражава разположението на дисплазията в зони на активно възпаление и в такива, в които не е налично възпаление към момента

| Характеристика                                   |    | Дисплазия |      | p     |
|--------------------------------------------------|----|-----------|------|-------|
|                                                  |    | N         | %    |       |
| Дисплазия, открита в зони на настоящо възпаление | Не | 20        | 60.6 | 0.223 |
|                                                  | Да | 13        | 39.4 |       |

На таблица 51 са представени обобщено данни за дисплазията при пациенти с ХВЧЗ.

**Таблица 51.** Извадкови данни за дисплазията при пациентите с ХВЧЗ

| Брой диспластични лезии n= 33                       |        |            |
|-----------------------------------------------------|--------|------------|
|                                                     |        | n (%)      |
| Дисплазия, диагностицирана при тотална ФКС          | Да     | 24 (72.7%) |
|                                                     | Не     | 9 (27.3%)  |
| Дисплазия, открита по време на ендоскопска ремисия  | Да     | 16 (48.5%) |
|                                                     | Не     | 17 (51.5%) |
| Дисплазия, открита в зони на активно възпаление     | Да     | 13 (39.4%) |
|                                                     | Не     | 20 (60.6%) |
| Дисплазия, открита в зони на предхождащо възпаление | Да     | 26 (78.8%) |
|                                                     | Не     | 3 (9.1%)   |
|                                                     | Неясно | 4 (12.1%)  |

25.9% от диспластичните лезии при пациентите с УК и 50% от тези при БК са объркани от ендоскописта с поствъзпалителни полипи (PIPs)/псевдополипи (табл.52).

**Таблица 52.** Отражава характеристиките на колоректалната дисплазия, разгледана отделно при пациентите с УК и БК

| Характеристика                      | УК         | БК        |
|-------------------------------------|------------|-----------|
| Брой диспластични лезии             | 27         | 6         |
| <b>Видима/невидими дисплазия</b>    |            |           |
| Видима                              | 26 (96.3%) | 6 (100%)  |
| Невидима                            | 1 (3.7%)   | 0 (0.0%)  |
| <b>Видове дисплазия</b>             |            |           |
| Аденоми                             | 24 (88.9%) | 6 (100%)  |
| Сесилни сератни лезии               | 2 (7.4%)   | 0 (0,0%)  |
| Традиционен сератен аденом          | 1 (3.7%)   | 0 (0,0%)  |
| <b>Полипоидни/неполипоидни</b>      |            |           |
| Полипоидни                          | 18 (66.7%) | 3 (50%)   |
| Неполипоидни                        | 7 (25.9%)  | 2 (33.3%) |
| Неясно                              | 2 (7.4%)   | 1 (16.7%) |
| <b>Дисплазия объркана с PP/PIPs</b> |            |           |
| Да                                  | 7 (25.9%)  | 3 (50%)   |
| Не                                  | 20 (74.1%) | 3 (50%)   |
| <b>Степен на дисплазия</b>          |            |           |
| Нискостепенна                       | 15 (55.6%) | 4 (66.7%) |
| Високостепенна                      | 12 (44.4%) | 2 (33.3%) |

**Таблица 53.** Отражава локализацията на дисплазията при пациентите с УК и БК

| Характеристики          | УК         | БК        |
|-------------------------|------------|-----------|
| Брой диспластични лезии | 27         | 6         |
| <b>Локализация</b>      |            |           |
| Ляв колон               | 15 (55.6%) | 3 (50.0%) |
| Десен колон             | 4 (14.8%)  | 0 (0,0%)  |
| Ректум                  | 7 (25.9%)  | 1 (16.7%) |
| Неясно                  | 1 (3.7%)   | 2 (33.3%) |
| <b>Локализация</b>      |            |           |
| Цекум                   | 2 (7.4%)   | 0 (0.0%)  |
| Колон асценденс         | 1 (3.7%)   | 0 (0.0%)  |
| Флексура хепатика       | 0 (0,0%)   | 0 (0.0%)  |
| Колон трансверзум       | 1 (3.7%)   | 0 (0,0%)  |
| Флексура лиеналис       | 0 (0,0%)   | 0 (0.0%)  |
| Колон десценденс        | 5 (18.5%)  | 2 (33.3%) |
| Сигма                   | 10 (37%)   | 1 (16.7%) |
| Ректум                  | 7 (25.9%)  | 1 (16.7%) |
| Преход ректум/сигма     | 0 (0.0%)   | 0 (0.0%)  |
| Неясна                  | 1 (3.7%)   | 2 (33.3%) |

**Таблица 54.** Отразява извадкови данни за аденомите, SSLs и TSA при пациентите с ХВЧЗ

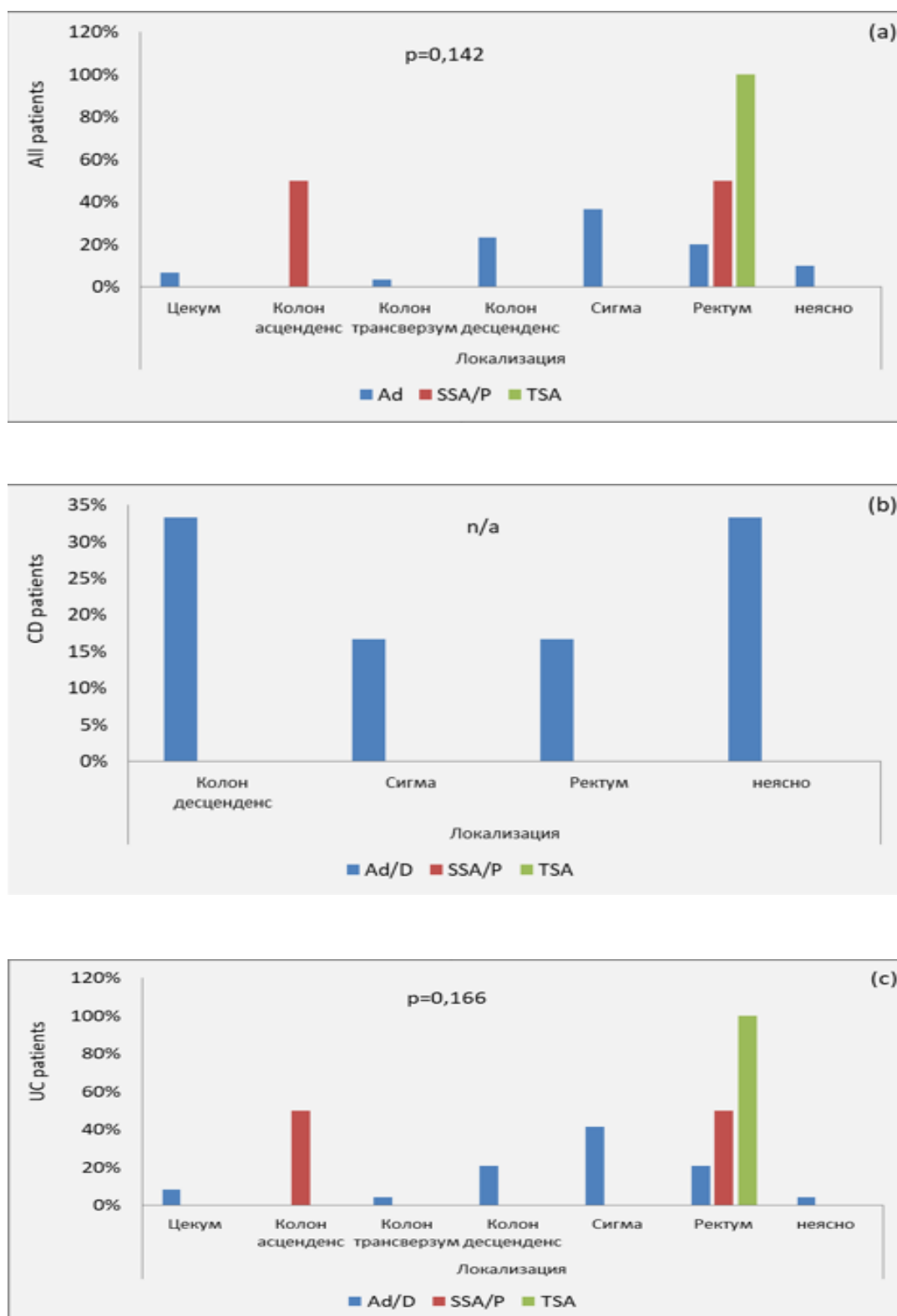
| Характеристика<br>Брой лезии                                                          | Аденоми<br>30   | SSLs<br>2    | TSA<br>1 | <i>p value</i> |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------|----------|----------------|
| <b>Пол</b>                                                                            |                 |              |          |                |
| Мъже                                                                                  | 22 (73.3%)      | 1 (50%)      | 0 (0.0%) | 0.010          |
| Жени                                                                                  | 8 (26.7%)       | 1 (50%)      | 1 (100%) |                |
| <b>Възраст при<br/>диагностициране на<br/>дисплазията ( mean <math>\pm</math> SD)</b> | 54.6 $\pm$ 16.2 | 44 $\pm$ 5.6 | 76       | n/a            |
| <b>Диагноза</b>                                                                       |                 |              |          |                |
| УК                                                                                    | 24 (80%)        | 2 (100%)     | 1 (100%) | 0.693          |
| БК                                                                                    | 6 (20%)         | 0 (0.0%)     | 0 (0.0%) |                |
| <b>Локализация</b>                                                                    |                 |              |          |                |
| Ляв колон                                                                             | 18 (60%)        | 0 (0.0%)     | 0 (0.0%) | 0.530          |
| Десен колон                                                                           | 3 (10%)         | 1 (50%)      | 0 (0.0%) |                |
| Неясно                                                                                | 3 (10%)         | 0 (0.0%)     | 0 (0.0%) |                |
| Ректум                                                                                | 6 (20%)         | 1 (50%)      | 1 (100%) |                |

57.54 $\pm$ 13.98 (mean  $\pm$  SD) е възрастта при диагностициране на аденомите при болните с УК и 42.83 $\pm$ 20.41 (mean  $\pm$  SD) при тези с БК (табл.55). 80% от аденомите са разположени в зони, които са били засегнати от възпалението.

**Таблица 55.** Отразява извадкови данни за пациентите с УК и БК и открити колоректални аденоми

| Характеристика<br>Брой лезии (аденоми)                                            | УК<br>24          | БК<br>6           |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
| <b>Пол</b>                                                                        |                   |                   |
| Мъже                                                                              | 18 (75.0%)        | 4 (66.7%)         |
| Жени                                                                              | 6 (25.0%)         | 2 (33.3%)         |
| <b>Възраст при диагностициране на ХВЧЗ<br/>( mean <math>\pm</math> SD)</b>        | 48.66 $\pm$ 12.53 | 30.33 $\pm$ 17.64 |
| <b>Възраст при диагностициране на<br/>дисплазията ( mean <math>\pm</math> SD)</b> | 57.54 $\pm$ 13.98 | 42.83 $\pm$ 20.41 |
| <b>Локализация</b>                                                                |                   |                   |
| Ляв колон                                                                         | 15 (62.5%)        | 3 (50.0%)         |
| Десен колон                                                                       | 3 (12.5%)         | 0 (0.0%)          |
| Неясно                                                                            | 1 (4.2%)          | 2 (33.3%)         |
| Ректум                                                                            | 5 (20.8%)         | 1 (16.7%)         |

На *фигура 27* графично е представена локализацията на диспластичните лезии



**Фигура 27.** Представа разположението на диспластичните лезии : (а) при всички пациенти с ХВЧЗ (б) само при пациентите с БК (с) само при пациентите с УК

**6.1.3 КРК при пациенти с ХВЧЗ и засягане на ректум и/или колон.**

За деветгодишния период на проследяване в Клиника по гастроентерология са диагностицирани четири КРК при четирима пациенти сред анализираниите 470 хоспитализирани болни с ХВЧЗ. Това определя честота на КРК от 0.85% в нашата обща популация от пациенти. КРК е установен при трима болни с УК (1 мъж и 2 жени) и при един мъж с БК. Така детерминираната честота на КРК сред всички 293 пациенти с УК е 1.02%, а сред всички 168 с БК е 0.6%. При тези с УК и КРК възрастта на диагностициране на ХВЧЗ е  $30.67 \pm 19.757$  (mean  $\pm$  SD) години, като възрастта им при диагностицирането на установения в Клиника по гастроентерология КРК е  $52 \pm 14.731$  (mean  $\pm$  SD) години. При пациента с БК, ХВЧЗ е било диагностицирано на 28 - годишна възраст, а КРК е установен, когато е бил на 59 години. Периодът на проследяване на пациентите с ХВЧЗ и КРК е  $2967.50 \pm 1981.09$  (mean  $\pm$  SD) дни, или приблизително 8.12 години.

**Таблица 56.** Отразява възрастта на диагностициране на ХВЧЗ и КРК при четиримата пациенти

| Характеристика                                     | УК                 | БК |
|----------------------------------------------------|--------------------|----|
| Брой пациенти                                      | 3                  | 1  |
| Възраст на диагностициране на ХВЧЗ (mean $\pm$ SD) | $30.67 \pm 19.757$ | 28 |
| Възраст на диагностициране на КРК (mean $\pm$ SD)  | $52 \pm 14.731^*$  | 59 |

*\*Забележка: При един пациент с УК 2.5 години преди установения в нашата клиника КРК (метахронен) е бил диагностициран левостранен КРК в друго лечебно заведение, когато е бил на 47 годишна възраст. При коригиране възрастта на пациентите с УК при диагнозата на първия им КРК се получава  $51.3 \pm 14.97$  (mean  $\pm$  SD).*

Средното времето от диагнозата на ХВЧЗ до откриването на КРК в нашата клиника е приблизително 24.24 години. При нито един от четиримата пациенти с диагностициран КРК не е налице съпътстващ ПСХ и никой от тях няма позитивна фамилна анамнеза за КРК. При един от пациентите с УК и КРК е налична фамилна анамнеза за брат с болест на Крон като при него неоплазията е разположена в областта на анастомозата от проведена в миналото лява хемиколектомия с Т-Л трансверзо-сигмо анастомоза по повод на G2 аденокарцином, установен в друго лечебно заведение. При останалите двама

пациенти с УК карциномите са разположени в ректум и колон асценденс или в зони, които са били засягани от възпалението. При този с БК, КРК е локализиран в цекум. Двама от пациентите с УК и КРК са с разпространен колит, а един е с левостранен (табл.57). Пациентът с БК е с дебелочревно засягане и нестриктуриращо, непенетриращо поведение на заболяването си (В1).

**Таблица 57.** Отразява екстензията на УК според Монреалската класификация при пациентите с КРК

|           | <b>n</b> |
|-----------|----------|
| <b>E1</b> | 0        |
| <b>E2</b> | 1        |
| <b>E3</b> | 2        |

**Таблица 58.** Отразява населеното място, тютюнопушенето и консумацията на алкохол при пациентите с ХВЧЗ и КРК

| <b>Характеристика</b>       | <b>Брой<br/>пациенти<br/>n (%)</b> |
|-----------------------------|------------------------------------|
| <b>Населено място</b>       |                                    |
| Град                        | 4 (100%)                           |
| Село                        | 0 (0.0%)                           |
| <b>Тютюнопушене</b>         |                                    |
| Никога                      | 2 (50.0%)                          |
| Настоящ пушач               | 2 (50.0%)                          |
| Бивш пушач                  | 0 (0.0%)                           |
| Неясно                      | 0 (0.0%)                           |
| <b>Алкохолна консумация</b> |                                    |
| Да                          | 0 (0.0%)                           |
| Не                          | 4 (100%)                           |
| Неясно                      | 0 (0.0%)                           |

Два от КРК са оценени като G2 (табл.59).

**Таблица 59.** Отражава степента на диференциация на КРК при пациентите с ХВЧЗ

|                                |    | Диагноза |      |
|--------------------------------|----|----------|------|
|                                |    | УК       | БК   |
|                                |    | Брой     | Брой |
| <b>Степен на диференциация</b> | G1 | 1        | 0    |
|                                | G2 | 1        | 1    |
|                                | G3 | 1        | 0    |

При пациентите с УК един от КРК е определен хистоморфологично като типичен аденокарцином, а останалите два са муцинозни аденокарциноми. При пациента с БК аденокарциномът е отчасти с муцинозен характер. При трима от пациентите с ХВЧЗ е известен стадия на диагностициране на КРК (табл.60).

**Таблица 60.** Отражава стадия на диагностициране на КРК

|               |            | Диагноза |      |
|---------------|------------|----------|------|
|               |            | УК       | БК   |
|               |            | Брой     | Брой |
| <b>Стадий</b> | Стадий I   | 0        | 0    |
|               | Стадий II  | 1        | 0    |
|               | Стадий III | 1        | 1    |
|               | Стадий IV  | 0        | 0    |

При четиримата болни с ХВЧЗ и КРК операциите за отстраняване на карцинома са в планов порядък. При всички болни са постигнати чисти резекционни линии. При двама от пациентите с УК е проведена химиотерапия.

Всички пациенти са били на перорално лечение с 5-ASA за общ период по-дълъг от пет години преди диагностицирането на КРК (табл.61).

**Таблица 61.** Отражава пероралната употреба на 5-ASA и нейната обща продължителност при пациентите с ХВЧЗ до диагностицирания в нашата клиника КРК

| Характеристика                                                | УК       | БК       |
|---------------------------------------------------------------|----------|----------|
| <b>Брой пациенти с КРК</b>                                    | <b>3</b> | <b>1</b> |
| <b>Общо време на употребата на 5-ASA до диагнозата на КРК</b> |          |          |
| Никога или <3 месеца                                          | 0        | 0        |
| Между 3 месеца и 5 години                                     | 0        | 0        |
| >5 години                                                     | 3        | 1        |
| <b>Перорален прием на 5-ASA</b>                               |          |          |
| Да                                                            | 3        | 1        |
| Не                                                            | 0        | 0        |

Двама от пациентите с ХВЧЗ са приемали AZA преди диагнозата на КРК (табл.62).

**Таблица 62.** Отражава приема и общата продължителност на терапията с AZA до диагнозата на КРК

| Характеристика                           | УК        | БК       |
|------------------------------------------|-----------|----------|
| <b>Брой пациенти с КРК</b>               | <b>3</b>  | <b>1</b> |
| <b>Прием на AZA</b>                      |           |          |
| Да                                       | 1 (33.3%) | 1 (100%) |
| Не                                       | 2 (66.7%) | 0 (0.0%) |
| <b>Обща давност на употребата на AZA</b> |           |          |
| Никога или < 1 год.                      | 3 (100%)  | 0 (0.0%) |
| Между 1 год. и 5 год.                    | 0 (0.0%)  | 1 (100%) |
| >5 год.                                  | 0 (0.0%)  | 0 (0.0%) |

При нито един от пациентите с ХВЧЗ и КРК не се е наложило приложение на биологична терапия преди диагностициране на дебелочревната неоплазия. Нито един от пациентите с ХВЧЗ не е съобщил за експозиция към статини, UDCA, фолиева киселина и продължителен прием на аспирин и/или НСПВС преди диагнозата на КРК. Двама от тях са били лекувани с кортикостероиди със системно действие преди диагнозата на КРК.

При трима от пациентите е известна датата на последната проведена ФКС преди диагностицирането на дебелочревната неоплазия. Взема се предвид това последно ендоскопско изследване, при което е имало възможността да се огледат участъците, в които ще се развие бъдещият карцином. Средният период, изминал от провеждането на тези ФКС до диагнозата на КРК в нашия период на проследяване, е 4.92 години или  $1796.33 \pm 740.11$  (mean  $\pm$  SD) дни.

#### 6.1.4 Първичен склерозиращ холангит като рисков фактор за дисплазия и КРК

При 14 (2.98%) болни (57.1% мъже; 78.6% с УК) е диагностициран съпътстващ ПСХ. Възрастта на диагностициране на ХВЧЗ при тези пациенти е  $33.07 \pm 13.448$  (mean  $\pm$  SD), като възрастта на диагностициране на ПСХ е  $39.21 \pm 14.418$  (mean  $\pm$  SD). При 13 (92.9%) от тях ПСХ е установен след диагнозата на ХВЧЗ, като при един от тях ПСХ е диагностициран заедно с ХВЧЗ. При 11 е известно, че диагнозата на ПСХ е поставена с образни изследвания чрез магнитен резонанс (MRCP), а при двама - чрез хистологична верификация посредством чернодробна биопсия. Честотата на ПСХ сред женския пол е 2.88% (6 жени с ПСХ при общо 208), а тази при мъжкия пол е 3.05% (8 мъже с ПСХ при общо 262).

**Таблица 63.** Отразява извадкови данни за пациентите с ПСХ според диагнозата на ХВЧЗ

| Характеристика                                                       | УК                | БК               |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------|
| <b>Пол</b>                                                           |                   |                  |
| Мъже                                                                 | 7 (63.6%)         | 1 (33.%)         |
| Жени                                                                 | 4 (36.4%)         | 2 (66.7%)        |
| <b>Възраст на диагностициране на ХВЧЗ (mean <math>\pm</math> SD)</b> | $33.73 \pm 14.76$ | $30.67 \pm 8.62$ |
| <b>Възраст на диагностициране на ПСХ (mean <math>\pm</math> SD)</b>  | $39 \pm 15.29$    | $40 \pm 13.45$   |

81.8% от болните с УК и ПСХ имат разпространен колит (Е3) (табл.64).

**Таблица 64.** Отражава екстензията на УК според Монреалската класификация при пациентите с ПСХ

|               | <b>n (%)</b> |
|---------------|--------------|
| <b>Е1</b>     | 0 (0.0%)     |
| <b>Е2</b>     | 1 (9.1%)     |
| <b>Е3</b>     | 9 (81.8%)    |
| <b>Неясна</b> | 1 (9.1%)     |

При трима пациенти с разпространен УК е налице „backwash ileitis“.

**Таблица 65.** Отражава локализацията и поведението на БК според Монреалската класификация при пациентите с ПСХ

| <b>Локализация при БК</b>           | <b>n (%)</b> |
|-------------------------------------|--------------|
| L1 (тънкочревно)                    | 0 (0.0%)     |
| L2 (дебелочревно)                   | 1 (33.3%)    |
| L3 (илео-колично)                   | 2 (66.7%)    |
| <b>Поведение на БК</b>              |              |
| B1 (нестриктуриращо; непенетриращо) | 2 (66.7%)    |
| B2 (стриктуриращо)                  | 1 (33.3%)    |
| B3 (пенетриращо)                    | 0 (0.0%)     |

При един пациент (7.14%) с БК и ПСХ от всички 14 с ПСХ е налице стеноза на колона.

**Таблица 66.** Отражава фамилната анамнеза за КРК, наличието на КРК в миналото, както и диагнозата на колоректална дисплазия в анализирания период при пациентите с ПСХ

| Характеристика                           | УК         | БК         |
|------------------------------------------|------------|------------|
| Брой пациенти                            | 11         | 3          |
| <b>Фамилна анамнеза за КРК</b>           |            |            |
| Да                                       | 0 (0.0%)   | 0 (0.0%)   |
| Не                                       | 10 (90.9%) | 3 (100.0%) |
| Неясна                                   | 1 (9.1%)   | 0 (0.0%)   |
| <b>Анамнеза за КРК</b>                   |            |            |
| Да                                       | 1 (9.1%)   | 0 (0.0%)   |
| Не                                       | 10 (90.9%) | 3 (100.0%) |
| <b>Наличие на колоректална дисплазия</b> |            |            |
| Да                                       | 2 (18.2%)  | 0 (0.0%)   |
| Не                                       | 9 (81.8%)  | 3 (100.0%) |

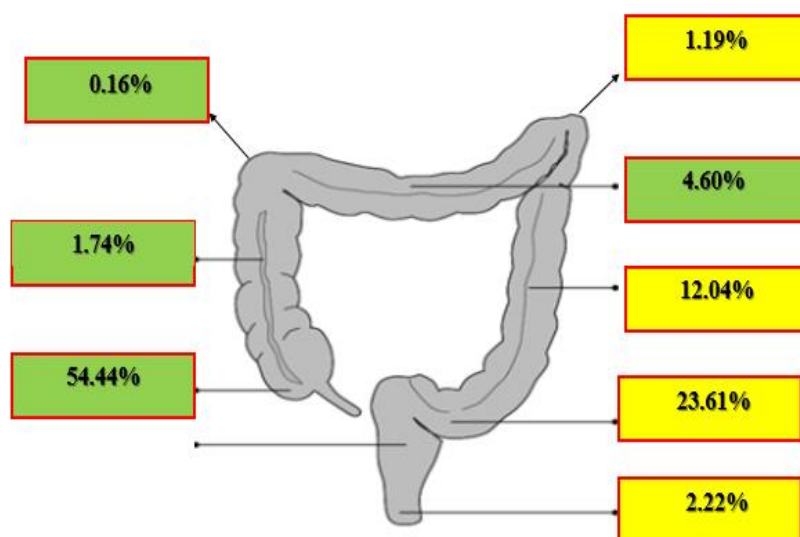
При един пациент с УК и ПСХ са налице анамнестични данни за диагностициран КРК преди нашия период на проследяване. Този пациент е с установено ХВЧЗ на 46 годишна възраст, като шест години след поставяне на диагнозата ХВЧЗ, когато болният е на 52 - годишна възраст, е хистологично е верифициран карцином на сигмата. Неоплазията е стадирана като Т3N2M0 или стадий III.

Трима (21.4%) от всички пациенти с ПСХ са развили чернодробна цироза, а при двама пациенти (14.29%) с УК (1 жена; 1 мъж) със съпътстващ ПСХ е установена дисплазия. Характеристиката на тези пациенти, както и на установената при тях дисплазия са разгледани в подглавата „Колоректална дисплазия при пациенти с ХВЧЗ и засягане на ректум и/или колон“.

#### **6.1.5 Фиброколоноскопиите като златен стандарт за откриване на дисплазия и КРК при ХВЧЗ**

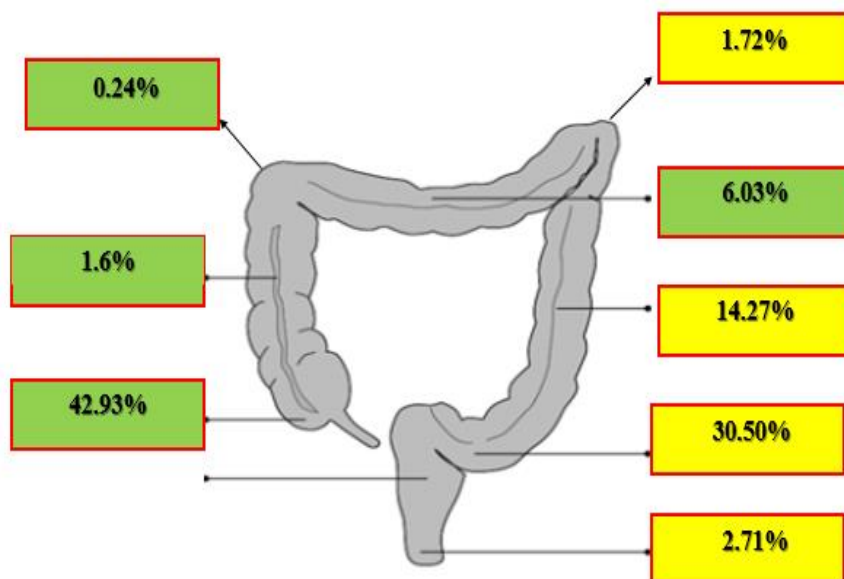
За да се проследят тенденциите в провеждането на ФКС при пациентите с ХВЧЗ със засягане на ректум и/или колон ретроспективно, обстойно и задълбочено, са разгледани

1400 ендоскопски протокола на всички включени в периода на проследяване болни със засягане на ректум и/или колон. За по-точна преценка и с цел избягване на статистически отклонения последващите анализи продължават само с ендоскопските протоколи на пациентите с ХВЧЗ, при които колонът и ректумът са съхранени (неотстранени/нерезецирани оперативно). При 426 (90.64%) не са проведени резекции на колон и ректум, като при тези пациенти са анализирани 1262 ендоскопски протокола, от които : 687 (54.44%) са тотални ФКС; 28 (2.22%) с оглеждане само на ректум; 298 (23.61%) с проникване донякъде в сигмата; 152 (12.04%) с достигане донякъде в колон десценденс; 15 (1.19%) с проникване донякъде и оглед на флексура лиеналис; 58 (4.60%) с проникване донякъде в колон трансверзум; 2 (0.16%) с достигане донякъде и оглед на флексура хепатика и 22 (1.74%) оглед донякъде в колон асценденс (фиг.28).



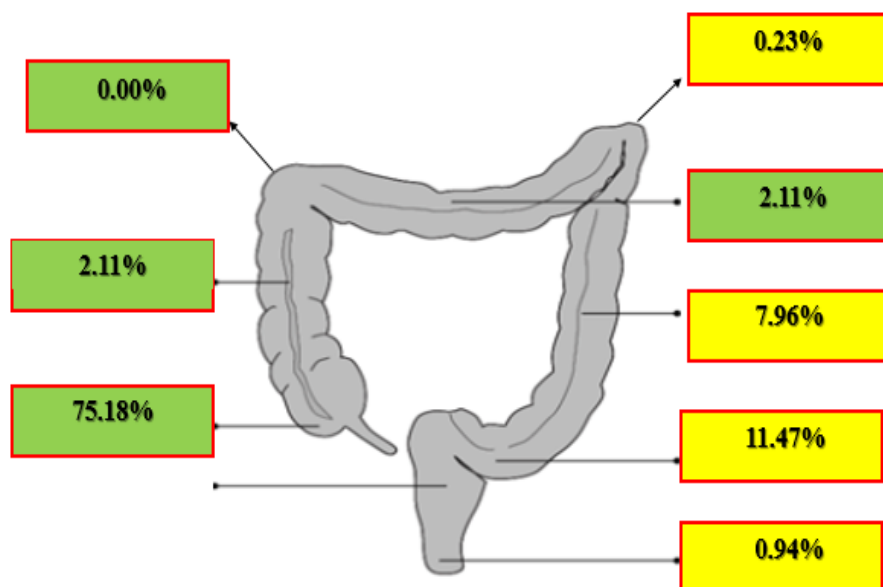
**Фигура 28.** Отражава процентово разпределението на ФКС според достигнатия колоректален сегмент при всички пациенти с ХВЧЗ без резекции на ректум и колон

При 284 пациентите с УК без резекции на ректум и колон са анализирани 813 ендоскопски протокола, от които : 349 (42.93%) тотални ФКС; 22 (2.71%) с оглеждане само на ректума; 248 (30.50%) с проникване донякъде в сигмата; 116 (14.27%) с достигане донякъде в колон десценденс; 14 (1.72%) с проникване донякъде и оглед на флексура лиеналис; 49 с проникване донякъде в колон трансверзум (6.03%); 2 (0.24%) с достигане донякъде във флексура хепатика и 13 (1.6%) оглед донякъде в колон асценденс (фиг.29).



**Фигура 29.** Отразява процентово разпределението на ФКС според достигнатия колоректален сегмент при всички пациенти с УК без резекции на ректум и колон

При 133 пациенти с БК без резекции на ректум и колон са анализирани 427 ендоскопски протокола, от които : 321 (75.18%) са тотални ФКС; 4 (0.94%) с оглеждане само на ректума; 49 (11.47%) с проникване донякъде в сигмата; 34 (7.96%) с достигане донякъде в колон десценденс; 1 (0.23%) с проникване донякъде до флексура лиеналис; 9 с проникване донякъде в колон трансверзум (2.11%) и 9 (2.11%) оглед донякъде в колон асценденс (фиг.30).



**Фигура 30.** Отразява процентово разпределението на ФКС според достигнатия колоректален сегмент при всички пациенти с БК без резекции на ректум и колон

81 (28.52%) пациенти от всички 284 с УК без резекции на ректум и колон не са получили нито една тотална ФКС. Едва 12 (9.0%) от всички 133 с БК без резекции на ректум и колон не са получили нито една тотална ФКС. Сигнификантно 1.9 пъти по-често пациентите с БК получават тотална ФКС спрямо тези с УК ( $p < 0.001$ , Поасонов регресионен модел).

**Таблица 67.** Отражава средния брой на тотални ФКС сред пациентите с УК и БК без резекции на ректум и колон

|                     | Диагноза | n   | Mean | SD   | SE   |
|---------------------|----------|-----|------|------|------|
| <b>Тотални</b>      | УК       | 284 | 1.23 | 1.32 | 0.08 |
| <b>колоноскопии</b> | БК       | 133 | 2.41 | 2.18 | 0.19 |

Има сигнификантна разлика в броя на проведените ФКС между пациентите с УК и БК, при които е съхранен колона и ректума ( $p = 0.05$ , 1.2 пъти по-често при БК, Поасонов регресионен модел).

**Таблица 68.** Отражава средния брой на всички ФКС сред пациентите с УК и БК без резекции на ректум и колон

|                     | Диагноза | N   | Mean | SD   | SE   |
|---------------------|----------|-----|------|------|------|
| <b>Общия брой</b>   | УК       | 284 | 2.86 | 2.97 | 0.18 |
| <b>колоноскопии</b> | БК       | 133 | 3.21 | 2.64 | 0.23 |

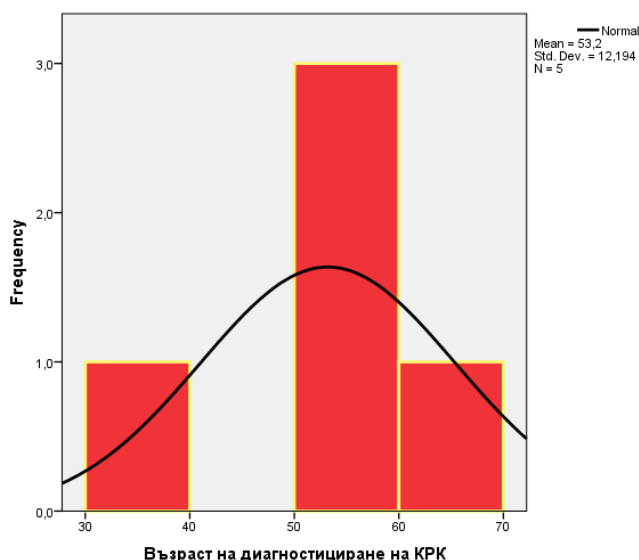
За да се оцени зависимостта между извършения брой ФКС и общия брой тотални ФКС се извърши логистичен регресионен анализ в групата на УК. От анализа се открива сигнификантна зависимост, като с всяка извършена ФКС вероятността за провеждане на тотална ФКС се увеличава 1.4 пъти,  $OR = 1.4$ . Предсказаните от модела вероятности имат средна стойност 71.5%. Същият модел беше приложен и при БК, но не беше открита сигнификантна връзка между общия брой ФКС и общия брой тотални ФКС (табл.69).

**Таблица 69.** Отражава процентове пациентите с БК, които са получили и не са получили тотална ФКС в деветгодишния период на проследяване

| Тотални колоноскопии | Брой пациенти (n) | %     |
|----------------------|-------------------|-------|
| Не                   | 12                | 9.0   |
| Да                   | 121               | 91.0  |
| Общо                 | 133               | 100.0 |

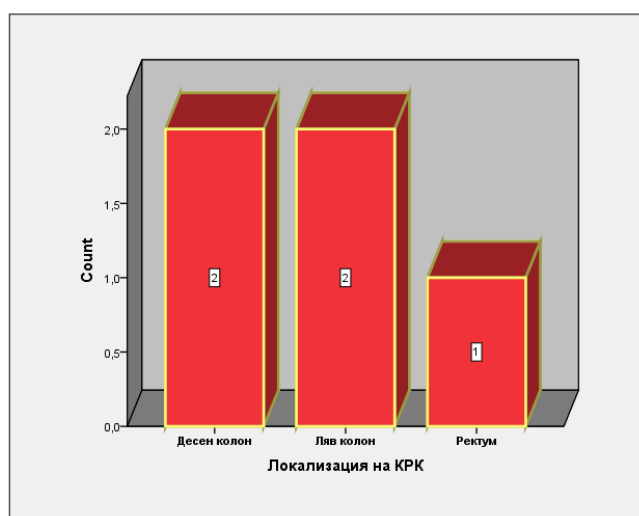
### 6.1.6 Диагноза на КРК преди диагностицирането на ХВЧЗ

При ретроспективната извадка и анализ на данните на всички пациенти с ХВЧЗ, преминали през Клиниката за деветгодишния период на проследяване, са установени пет пациенти (3 жени; 2 мъже), при които е установен КРК преди диагнозата на ХВЧЗ. Възрастта им при диагностициране на КРК е  $53.20 \pm 12.194$  (mean  $\pm$  SD) години (фиг.31).



**Фигура 31.** Отражава възрастта на диагностициране на КРК при пациентите, които впоследствие ще развият ХВЧЗ

При един от пациентите карциномът е локализиран в ректум (20%), при двама е в ляв колон (40%) и при двама е в десен колон (40%) (фиг.32).



**Фигура 32.** Отражава локализацията на КРК при пациентите, които впоследствие ще развият ХВЧЗ

Трима (60%) от пациентите са провели химиотерапия. След среден период от 11.47 години след диагнозата на КРК при петте пациенти е установено ХВЧЗ, като при всички е поставена диагнозата БК (табл. 70).

**Таблица 70.** Отражава локализацията и поведението на БК според Монреалската класификация при пациентите, развили КРК преди ХВЧЗ

| Локализация при БК                  | n (%)    |
|-------------------------------------|----------|
| L1 (тънкочревно)                    | 2 (40.0) |
| L2 (дебелочревно)                   | 1 (20.0) |
| L3 (илео-колично)                   | 2 (40.0) |
| <b>Поведение на БК</b>              |          |
| B1 (нестриктуриращо; непенетриращо) | 2 (40.0) |
| B2 (стриктуриращо)                  | 2 (40.0) |
| B3 (пенетриращо)                    | 1 (20.0) |

Възрастта на диагностициране на БК при тези пациенти е  $64.60 \pm 10.877$  (mean  $\pm$  SD).

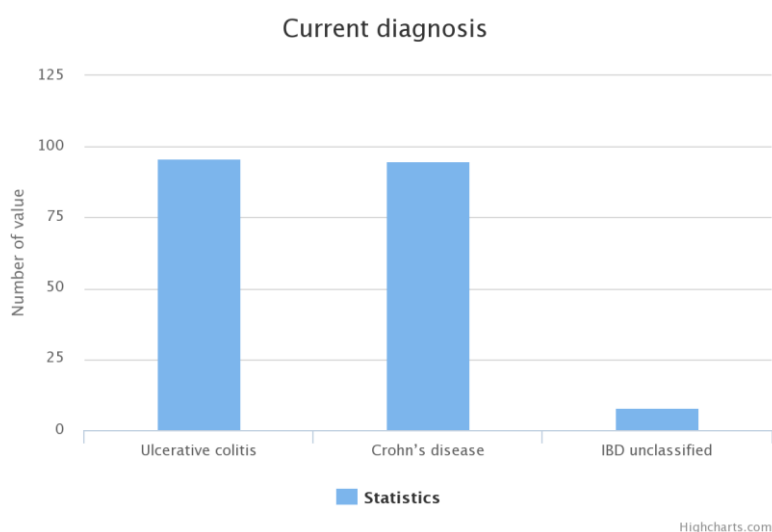
**Таблица 71.** Отражава извадкови данни за пациентите, развили КРК преди ХВЧЗ

| Показател               | N=5  | n (%)     |
|-------------------------|------|-----------|
| Пол                     | жени | 3 (60.0%) |
|                         | мъже | 2 (40.0%) |
| Съпътстващ ПСХ          | Да   | 0 (0.0%)  |
|                         | Не   | 5 (100%)  |
| Фамилна анамнеза за КРК | Да   | 1 (20.0%) |
|                         | Не   | 4 (80.0%) |

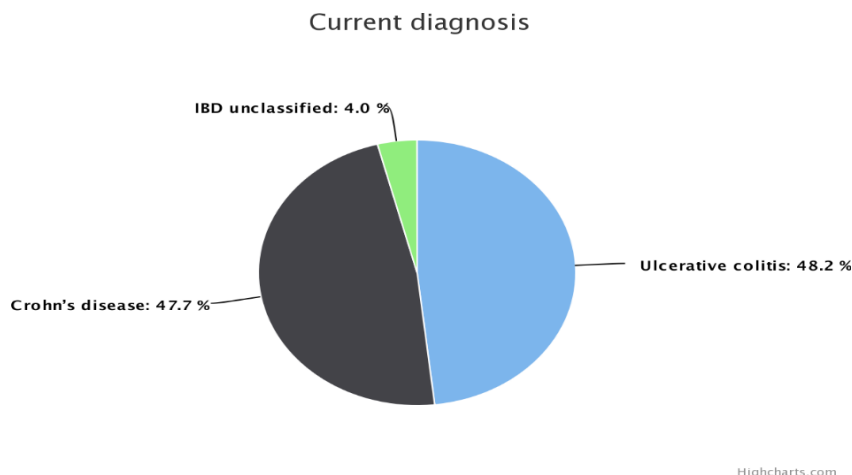
При една от пациентките с БК с тънкочревна локализация и позитивна фамилна анамнеза за КРК е установен метакхронен добре диференциран G1 аденокарцином на дебелото черво с отчасти муцинозен характер, приблизително 12.8 години след първата дебелочревна неоплазия.

## 6.2 Употребата на дигиталната платформа UR-CARE за отдиференциране на пациенти с ХВЧЗ и повишен риск от КРК

За да се демонстрира възможността UR-CARE да бъде използвана като база данни за отдиференциране на пациенти с ХВЧЗ и повишен риск от КРК се използваха единствено статистическите анализи/методи, с които разполага дигиталната платформа. След предварително попълнено информирано съгласие към момента на изграждане на дисертационния труд са въведени общо 199 пациенти с ХВЧЗ (96 с УК; 95 с БК и 8 IBD-U) от клиничния център на УМБАЛ “Царица-Йоанна“- ИСУЛ (фиг.33 и фиг.34).

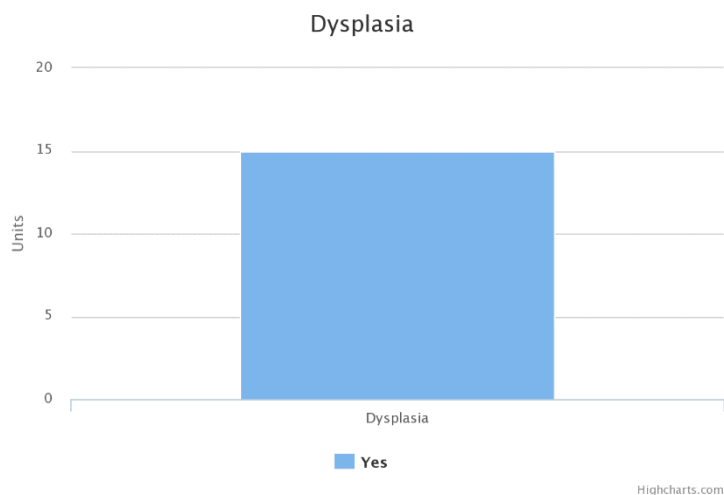


**Фигура 33.** Отразява броя на пациентите според диагнозата на ХВЧЗ в дигиталната платформа на UR-CARE

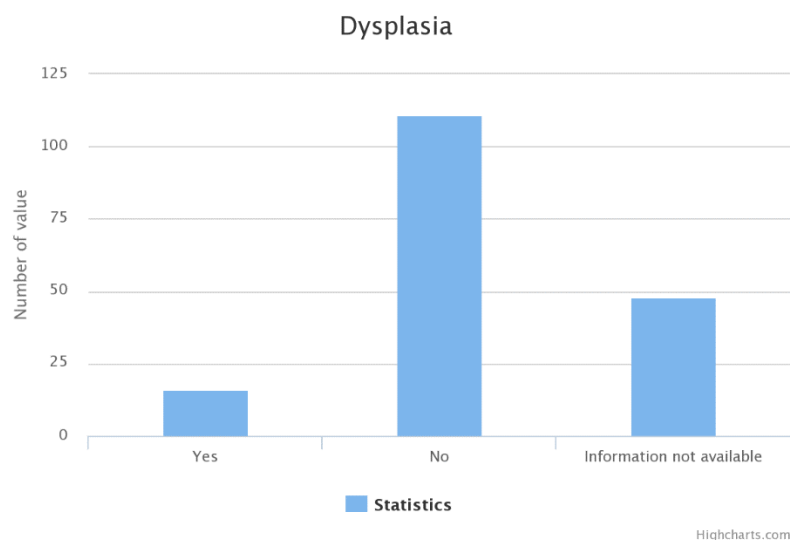


**Фигура 34.** Отразява процентово разпределението на пациентите според диагнозата в дигиталната платформа на UR-CARE

При 15 (7.54%) от всички 199 въведени пациенти е отбелязано наличието на колоректална дисплазия (*фиг.35*). Поради възможността графата дисплазия да не бъде попълвана, при 175 пациенти с ХВЧЗ е въведена една от трите възможности по отношение на дисплазията (*фиг.36*). Освен графичното представяне на броя пациенти с дисплазия дигиталната платформа дава възможност да се разгледат и досиетата на самите пациенти.

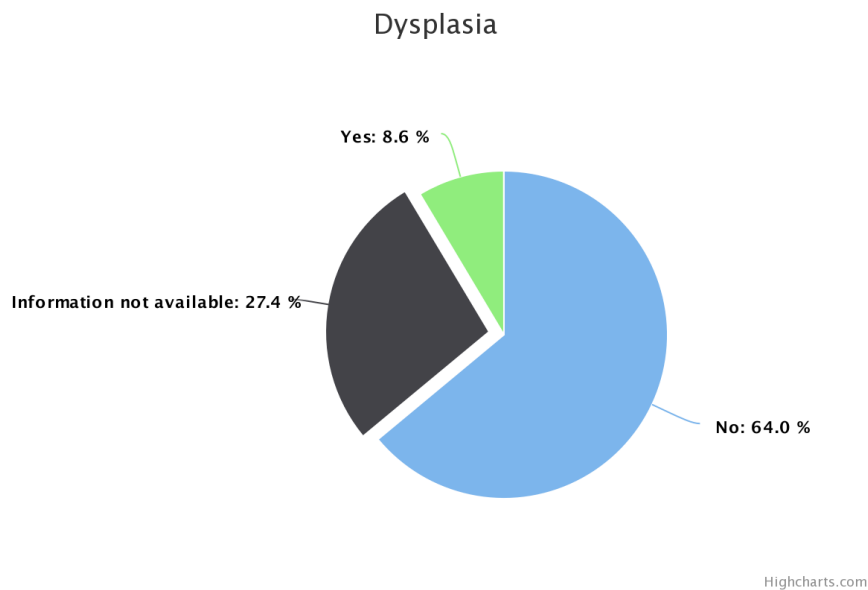


**Фигура 35.** Отражава броя на пациентите с ХВЧЗ и отбелязано наличие на колоректална дисплазия



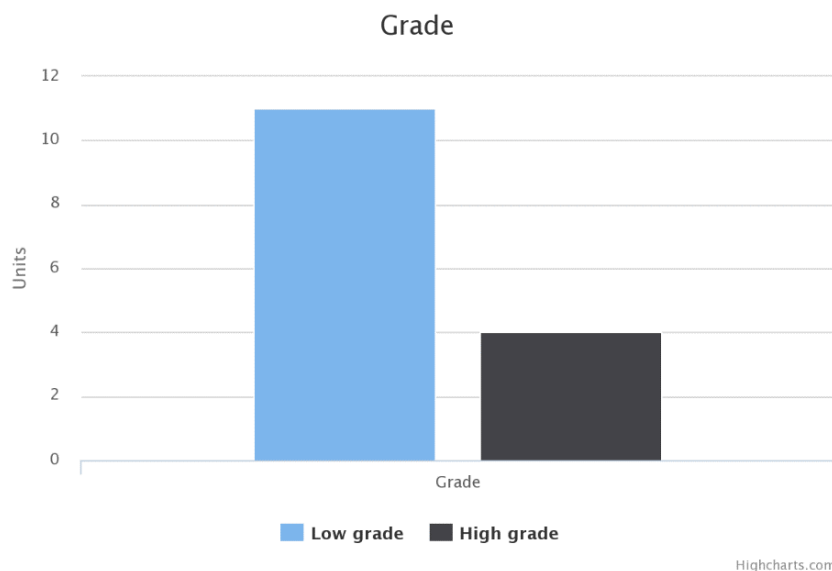
**Фигура 36.** Отражава броя на пациентите с ХВЧЗ при въведена една от трите възможности в графата дисплазия

Така, от всички 175 пациенти с попълнени възможностите за дисплазия, тези 15 с налична такава съставляват 8.6% от тях (*фиг.37*).

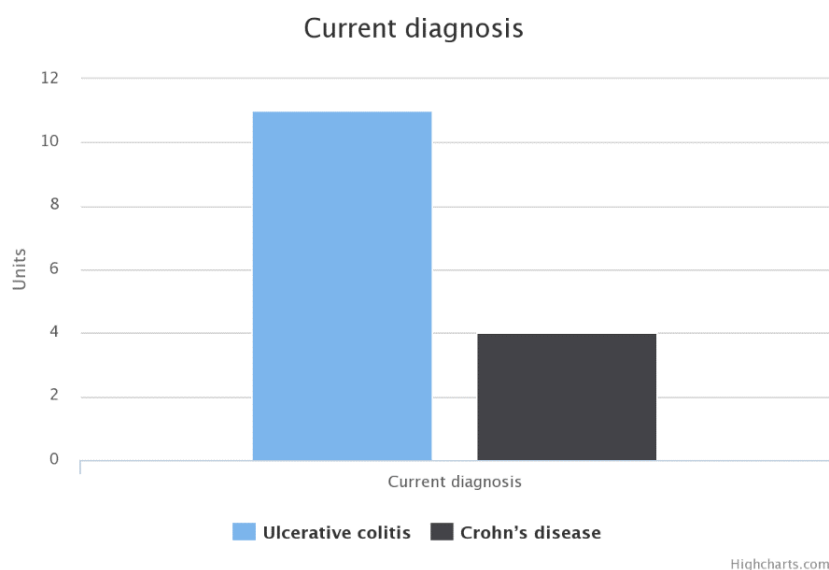


**Фигура 37.** Отразява процента на пациентите с колоректална дисплазия сред всички болни с ХВЧЗ с попълнена информация в графа дисплазия

При отбелязване наличието на дисплазия, платформата дава възможност да се определи и нейната степен като LGD и HGD. Така при всички петнадесет пациенти с отбелязана налична дисплазия, 11 са с LGD, а 4 са с HGD (фиг.38). От тези с дисплазия 11 са с УК (73.33%) и 4 са с БК (26.67%) (фиг.39).

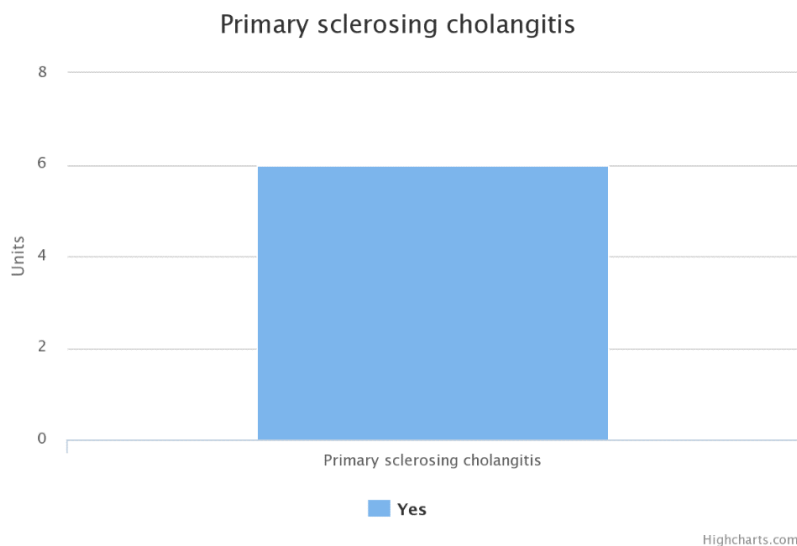


**Фигура 38.** Отразява броя на пациентите с ХВЧЗ и диагностицирана LGD и HGD

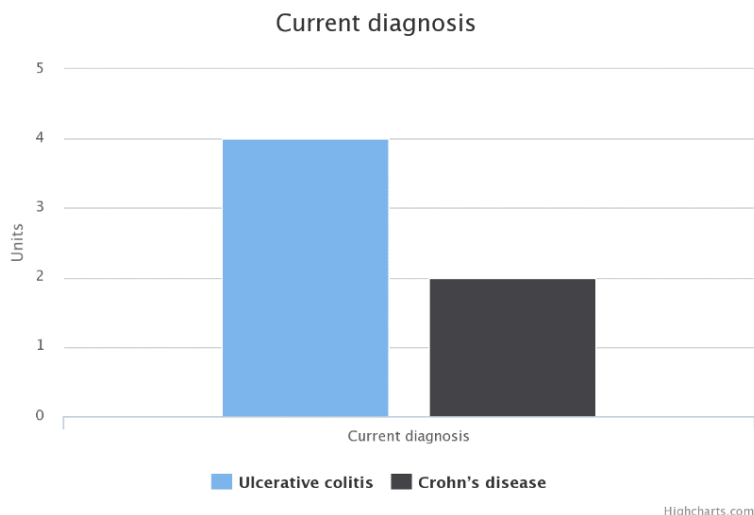


**Фигура 39.** Отражава броя на пациентите с колоректална дисплазия според вида ХВЧЗ

6 (3.02%) от въведените пациенти с ХВЧЗ имат съпътстващ ПСХ (фиг.40). Дигиталната платформа дава възможност да се разгледат и досиетата на самите пациенти като двама са с БК и четирима с УК (фиг.41).



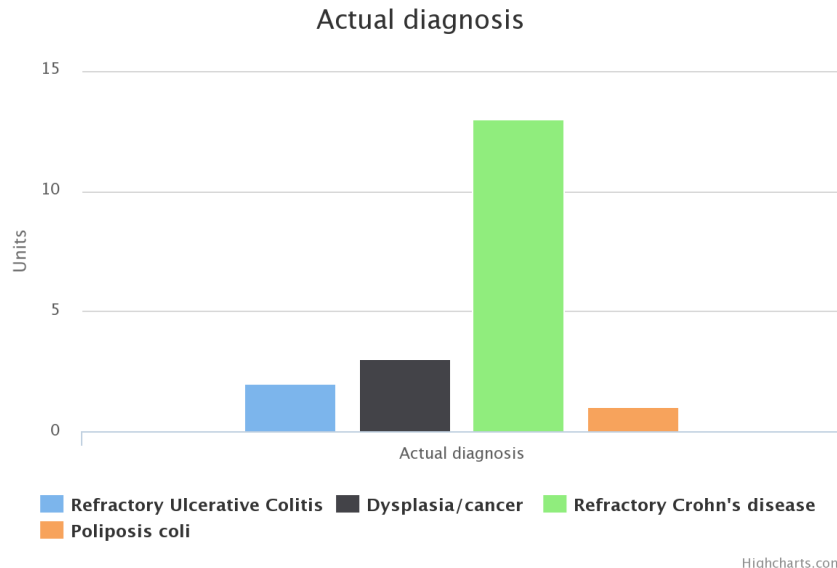
**Фигура 40.** Отражава броя на пациентите с ХВЧЗ и съпътстващ ПСХ



**Фигура 41.** Отразява броя на пациентите с ПСХ според диагнозата на ХВЧЗ

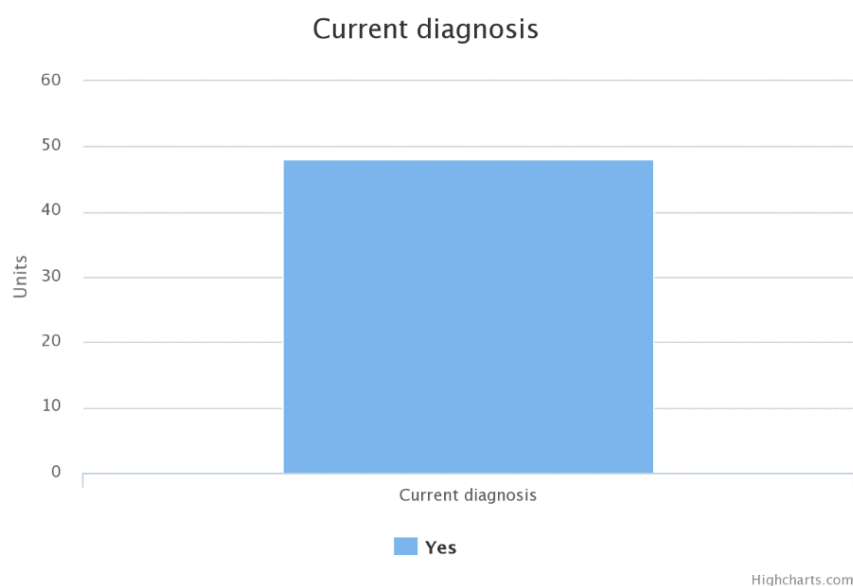
При двама пациенти с УК и ПСХ е установена дисплазия.

Трима пациенти с ХВЧЗ са претърпели операции по повод КРК и един по повод фамилна аденоматозна полипоза (фиг.42).



**Фигура 42.** Отразява броя на пациентите с ХВЧЗ, претърпели оперативни намеси и причините за тях

Към момента на обработването на данните 52 пациенти с УК имат давност на заболяването над 8 години, като след премахването на тези със само проктит, при 48 болни с УК би следвало да се проведе скрининг/проследяване за КРК. Системата позволява достъп до досиетата на всеки един от тях (фиг.43).



**Фигура 43.** Отразява броя на пациентите с левостранен и разпространен УК и давност на заболяването над осем години

### 6.3 Ендоскопски скрининг и проследяване за КРК при пациенти с ХВЧЗ

При 41 пациенти с ХВЧЗ (21 жени; 70.7% с УК) са проведени 49 ФКС с целенасочено търсене на колоректална неоплазия. Възрастта на пациентите при включване в проучването е  $53.12 \pm 12.717$  години (mean  $\pm$  SD). Средната давност на ХВЧЗ на всички включени пациенти е 14.95 години, а на тези с дебелочревно засягане е  $15.43 \pm 11.28$  (mean  $\pm$  SD).

**Таблица 72.** Отразява извадкови данни на пациентите с ХВЧЗ

| Показател               | N=41   | n (%)      |
|-------------------------|--------|------------|
| Пол                     | жени   | 21 (51.2%) |
|                         | мъже   | 20 (48.8%) |
| Диагноза                | УК     | 29 (70.7%) |
|                         | БК     | 12 (29.3%) |
| Фамилна анамнеза за КРК | Да     | 4 (9.8%)   |
|                         | Не     | 34 (82.9%) |
|                         | Неясно | 3 (7.3%)   |
| Съпътстващ ПСХ          | Да     | 2 (4.9%)   |
|                         | Не     | 39 (95.1%) |
| Анамнеза за КРК         | Да     | 5 (12.2%)  |
|                         | Не     | 36 (87.8%) |

**Таблица 73.** Отразява екстензията на УК по Монреалската класификация

|                                 |    | n(%)       |
|---------------------------------|----|------------|
| Екстензия/разпространение на УК | E1 | 0 (0.0%)   |
|                                 | E2 | 14 (48.3%) |
|                                 | E3 | 15 (51.7%) |

**Таблица 74.** Отразява локализацията на БК според Монреалската класификация

| Локализация при БК | n (%)     |
|--------------------|-----------|
| L1 (тънкочревно)   | 2 (16.7%) |
| L2 (дебелочревно)  | 3 (25.0%) |
| L3 (илео-колично)  | 7 (58.3%) |

Една от включените пациентки преди развитието на тънкочревната БК е била оперирана по повод на фамилна аденоматозна полипоза с осъществена субтотална колектомия.

В 80.5% от проведените ендоскопски изследвания почистването на дебелото черво е определено по Aronchick скалата като добро.

При 28 пациенти с ХВЧЗ са осъществени 27 панхромоендоскопии с АА + NBI, две панхромоендоскопии с метиленово-синьо и индиго кармин.

При двадесет и седемте панхромоендоскопии с АА + NBI при двадесет и шестте пациенти (15 мъже; 73.1% с УК) почистването на дебелото черво е оценено като добро според Aronchick скалата в 80% от случаите. 6 (23.08%) от пациентите, при които е проведена панхромоендоскопия с АА + NBI, са съобщили за тенезми/напъни по време или непосредствено след ендоскопското изследване. При един пациент (3.85%) е отчетено постпроцедурно повишение на броя на дефекациите спрямо преди провеждането на ендоскопското изследване като дефекационният ритъм е възвърнал нормата си един ден след проведената панхромоендоскопия с АА. Нито един пациент не е съобщил за влошаване на симптоматиката по отношение на ХВЧЗ в първите седмици след осъществената панхромоендоскопия като тези, които са спазили инструкциите и са изследвали фекален калпротектин не са регистрирани покачване на стойностите му.

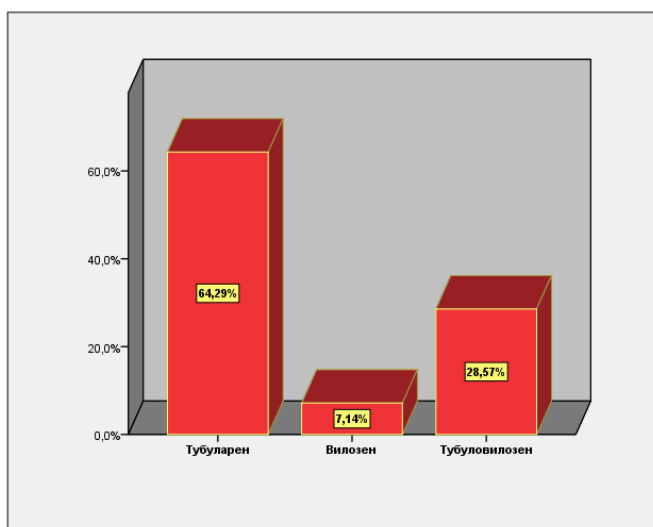
При 9 (5 мъже; 55.56% с УК) пациенти са проведени 10 HD-WLE като преди таргетната хромоендоскопия с АА суспектната лезия се открива в HD-WL режим, след което се включва NBI за нейното повторно оглеждане и накрая лезията се оглежда и оценява с NBI на фона на впръсканата АА.

При 6 пациенти при обективизиране на суспектна колоректална лезия същата е оценена целенасочено само с NBI режим.

При една пациентка с БК са взети random биопсии по протокол с цел изключване на дисплазия. Последната процедура демонстрира своята трудоемкост и голяма продължителност като от взетите биопсии не се верифицира колоректална неоплазия.

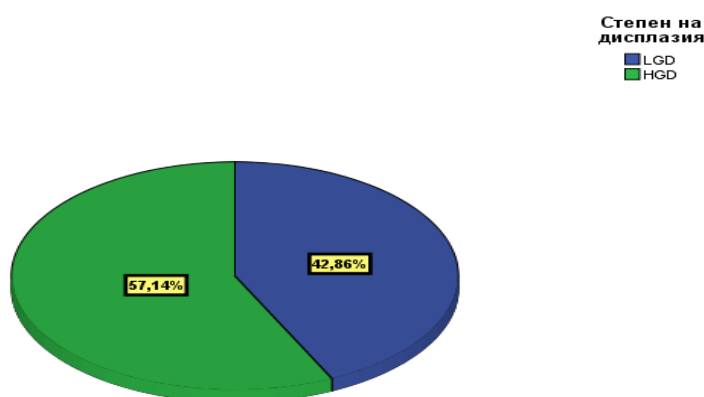
В проспективното проучване при 10 пациенти с ХВЧЗ (7 жени, 50% с УК) са диагностицирани 14 колоректални диспластични лезии. Откритата при 10 пациенти колоректална дисплазия детерминира честота от 24.39% в изследваната кохорта. 10 (71.4%) от лезиите са оценени след впръскване на АА + NBI и 4 само с NBI (при тях не е провеждана хромоендоскопия с АА). Две (14.3%) от диспластичните лезии са видими само при хромоендоскопия. Като и двете са открити при провеждането на

панхромоендоскопия с АА като при единия пациент дисплазията е забелязана при комбинирането на АА + NBI, а при другия пациент дисплазията е първоначално забелязана в режим HD – WL на фона на впръскана АА като комбинирането на АА + NBI изключително отчетливо разкрива повърхността на лезията и нейните граници (виж. снимков материал в ПРИЛОЖЕНИЕ). Двете лезии при двамата пациенти са с много малки размери, което позволява тяхното отстраняване чрез щипкова биопсия. Всичките открити в проспективното проучване колоректални диспластични лезии са верифицирани хистологично като аденоми и 8 (64.29%) от аденомите са оценени като тубуларни (фиг.44).



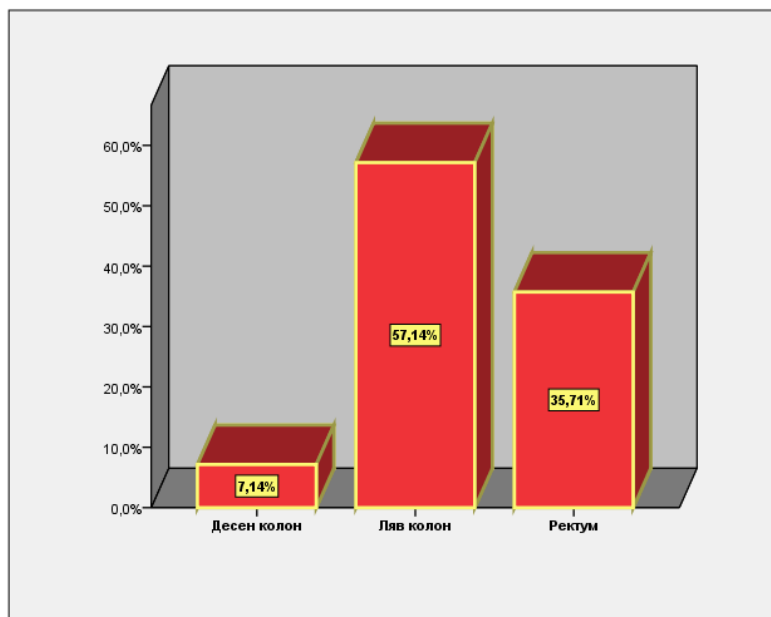
**Фигура 44.** Отразява процентово хистоморфологичната характеристика на аденомите при пациентите с ХВЧЗ

Преобладаващо аденомите са с висока степен на дисплазия (57.14%) (фиг.45).

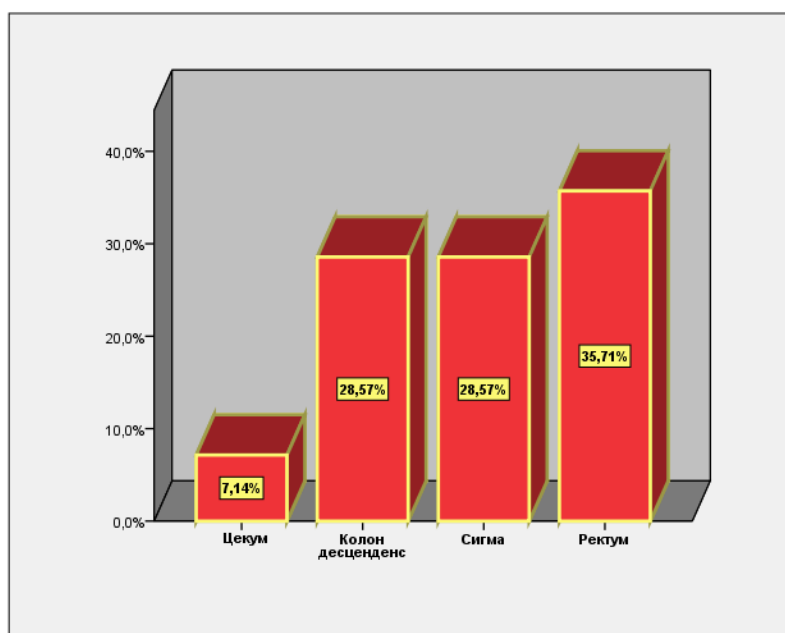


**Фигура 45.** Отразява процентово разпределението на степента на дисплазията на аденомите

57.14% от всички аденоми са разположени в левия колон (фиг.46 и фиг.47).

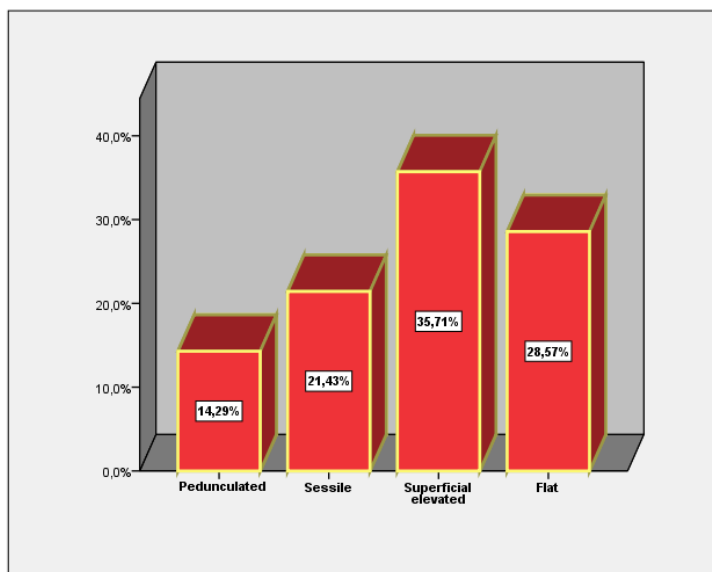


**Фигура 46.** Отражава процентово локализацията на аденомите



**Фигура 47.** Отражава разпределението на аденомите

9 (64.3%) от всички открити аденоми са ендоскопски класифицирани според Парижката класификация като неполиподни (фиг.48).



**Фигура 48.** Отражава процентово класификацията на аденомите според Парижката класификация

При комбинирането на AA + NBI диспластичните лезии бяха оценени по Kudo и FACILE класификациите. В случаите когато при колоноскопията няма да се използва AA, диспластичните лезии са оценени само с NBI по FACILE и JNET класификациите.

При комбинирането на AA + NBI се демонстрира изключително подчертаване на “pit pattern” и границите на диспластичните лезии (виж. снимков материал в ПРИЛОЖЕНИЕ). Всички аденоми, оценени с AA + NBI, са преценени като  $\geq$  III по Kudo.

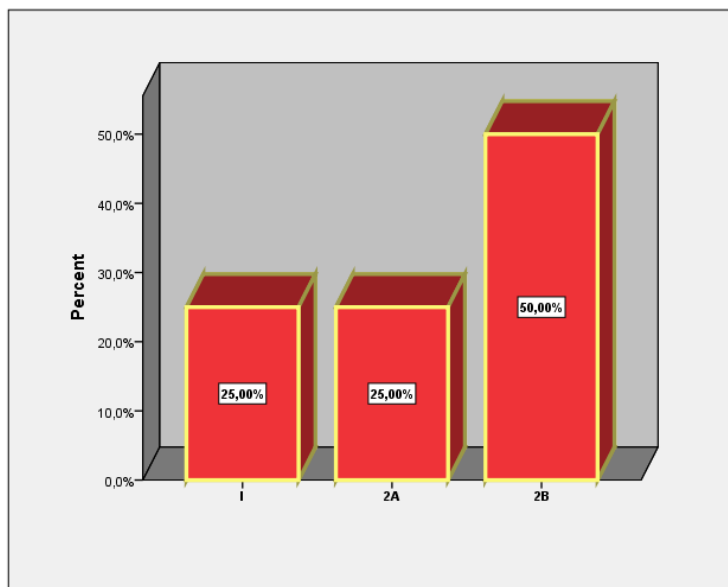
80% от аденомите, оценени само с AA + NBI, са преценени според FACILE като неопластични/диспластични (табл.75).

**Таблица 75.** Отражава класификацията на аденомите, оценени с AA + NBI, според FACILE класификацията

|               |                           | N (%)     |
|---------------|---------------------------|-----------|
| <b>FACILE</b> | не-неопластични           | 2 (20.0%) |
|               | Неопластични/диспластични | 8 (80.0%) |

50% от аденомите, оценени само с NBI, са преценени според FACILE като неопластични/диспластични.

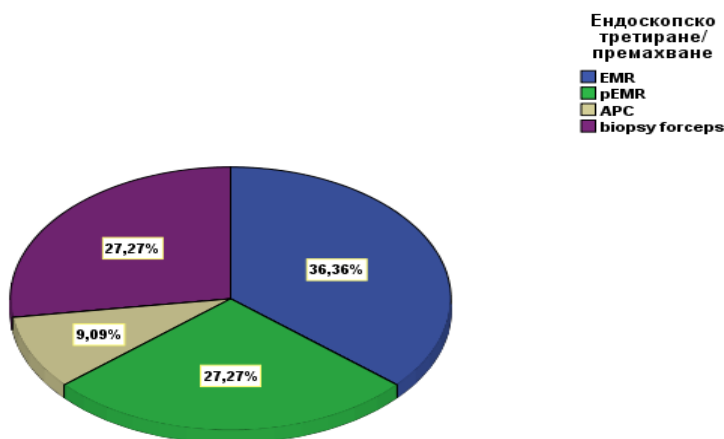
50% от аденомите, оценени ендоскопски по JNET класификацията, са 2B (фиг.49).



**Фигура 49.** Отражава класификацията на аденомите според JNET класификацията

3 (21.4%) от всички аденоми са покрити с обилно количество мукус като впръскването на AA върху тях води до бързото и ефективно отстраняване/денатуриране на мукуса, което позволява по-точната оценка на колоректалните лезии.

11 (78.6%) аденома са третирани/премахнати ендоскопски като най – често се е осъществявала EMR и rEMR (фиг.50).



**Фигура 50.** Отражава начина на ендоскопското третиране/премахване на аденомите

При 6 аденоми преди провеждането на EMR или rEMR е осъществено субмукозно инжектиране на 0.9% NaCl с разтворено в него метиленово – синьо като при всички е постигнато адекватно повдигане на аденома „lifting sign”.

При двама пациенти (две жени; 1 с УК и 1 с тънкочревна БК) в проспективното проучване е диагностициран аденокарцином на дебело черво (виж. снимков материал в ПРИЛОЖЕНИЕ). Диагностицираните двама пациенти с КРК сред всички 41 детерминират честота на дебелочревната неоплазия от 4.88%. Пациентът с УК е диагностициран с ХВЧЗ на 15 - годишна възраст, налице е фамилна анамнеза за първа линия родственици с УК, като времето от диагнозата на УК до установяването на дебелочревния аденокарцином е приблизително 44 години. Карциномът е оценен хистоморфологично като умерено диференциран G2 аденокарцином и е локализиран в колон асценденс или в дебелочревен участък, който в миналото е бил засегнат от възпалението. При пациентката с тънкочревна БК четири години преди диагнозата на ХВЧЗ е проведена дясна хемиколектомия по повод на аденокарцином на колона. При нея е налице първа линия родственик с КРК, като при регулярно ендоскопско проследяване във времето са били полипектомирани ендоскопски аденоми на колона. Приблизително 13 години след диагнозата на първия карцином на дебелото черво и близо 9 години след установяване на тънкочревната БК в колон десценденс се визуализира плоска лезия, оценена по Парижката класификация като IIa + c, а при обследване с AA и NBI е оценена като Kudo V и по FACILE като неопластична. При субмукозно инжектиране не се подвиг (non-lifting sign). Пациентката е насочена към операция, като лезията е хистоморфологично оценена като добре диференциран G1 аденокарцином на дебелото черво с отчасти муцинозен характер (pT2N0Mx).

При един пациент с УК в проспективното проучване е установена плоска лезия Paris IIa в колон трансверзум, която е хистологично верифицирана като хиперплазиогенен полип.

#### 6.4 MiR-21 и MiR-31 като неинвазивни маркери за отдиференциране на пациенти с ХВЧЗ и дебелочревно засягане от такива с КРК без съпътстващо ХВЧЗ

В проучването са включени общо 106 лица (60 с ХВЧЗ с дебелочревно засягане; 30 с КРК без съпътстващо ХВЧЗ и 16 здрави контроли [ЗК]). От тези с ХВЧЗ 34 (56.7%) са с УК (22 мъже; 12 жени), 25 (41.7%) са с БК (12 мъже; 13 жени) и един мъж (1.7%) е с неклассифицирано ХВЧЗ (IBD-U). Възрастта на пациентите с ХВЧЗ е  $49.6 \pm 13.2$  (Mean  $\pm$  SD) години. Възрастта на болните с УК е  $51.21 \pm 13.54$  (Mean  $\pm$  SD), а на тези с болест на Крон е  $47.24 \pm 12.882$  (Mean  $\pm$  SD) години. Стойността на експресията на miR-21 (при един пациент с БК неуспешно е изолирана miR-21, но е изолирана miR-31) в плазма при пациентите с ХВЧЗ е  $43.96 \pm 58.64$  (Mean  $\pm$  SD), като от друга страна, стойността на miR-31 в плазмата при тях е  $3.86 \pm 2.76$  (Mean  $\pm$  SD). От тридесетте пациенти с КРК 21 са мъже (70%) и 9 са жени (30%). Възрастта на пациентите с диагностициран КРК е  $66.10 \pm 12.41$  (Mean  $\pm$  SD) години. Стойността на експресията на miR-21 в плазма при всички пациенти с КРК е  $148.55 \pm 240.052$  (Mean  $\pm$  SD), като стойността на miR-31 в плазмата при болните с КРК е  $1.84 \pm 1.87$  (Mean  $\pm$  SD). При селектираните 16 ЗК (12 с успешно изолирана miR-21; 15 с успешно изолирана miR-31) стойността на експресията на miR-21 в плазма е  $22.85 \pm 19.54$  (Mean  $\pm$  SD), а тази на miR-31 е  $0.20 \pm 0.35$  (Mean  $\pm$  SD).

9 (15.0%) пациенти с ХВЧЗ са в ендоскопска ремисия. Стойността на miR-21 в плазмата при пациентите с ХВЧЗ в ендоскопска ремисия е  $8.73 \pm 13.82$  (Mean  $\pm$  SD), а тази на miR-31 е  $4.68 \pm 2.77$  (Mean  $\pm$  SD). При пациентите с ХВЧЗ в активност стойността на miR-21 в плазма е  $49.48 \pm 61.096$  (Mean  $\pm$  SD), а тази на miR-31 е  $3.71 \pm 2.75$  (Mean  $\pm$  SD). Установи се статистически по-висока експресия на miR-21 в плазма при активните ХВЧЗ спрямо тези в ремисия ( $p < 0.05$ ), докато статистически незначима се оказва разликата в плазмената експресия на miR-31 между тези две групи ( $p > 0.05$ ).

При УК, включени в проучването, преобладават болните с екстензия Е3 според Монреалската класификация (табл.76).

**Таблица 76.** Отразява екстензията на УК според Монреалската класификация

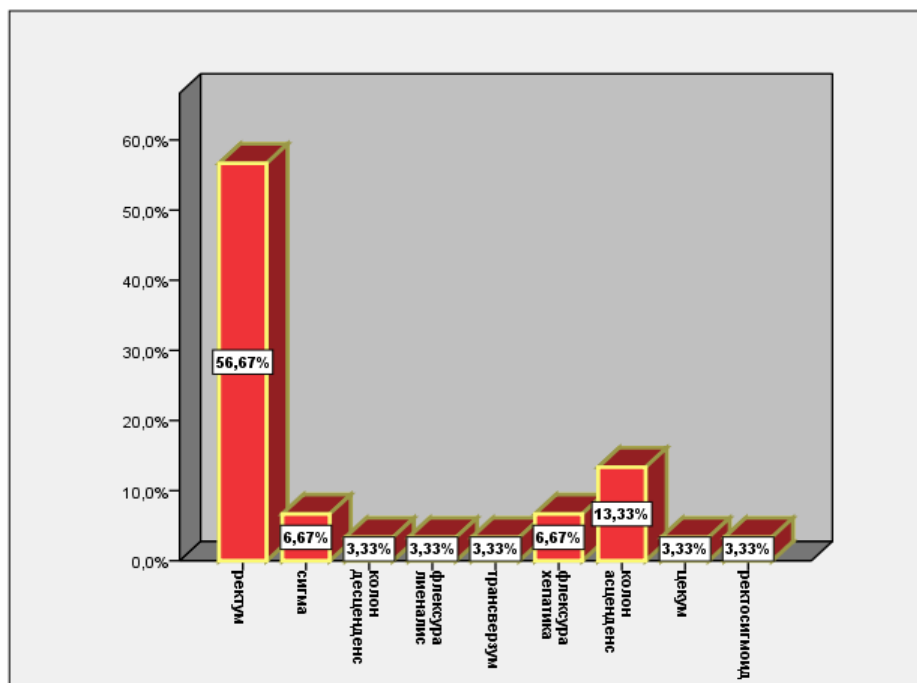
|           | <b>n (%)</b> |
|-----------|--------------|
| <b>Е1</b> | 0 (0.0%)     |
| <b>Е2</b> | 9 (26.5%)    |
| <b>Е3</b> | 25 (73.5%)   |

При тези с БК преобладават тези с илео-колично засягане (80.0%) и тези със стриктуриращо поведение на заболяването (табл.77).

**Таблица 77.** Отражава локализацията и поведението на БК според Монреалската класификация

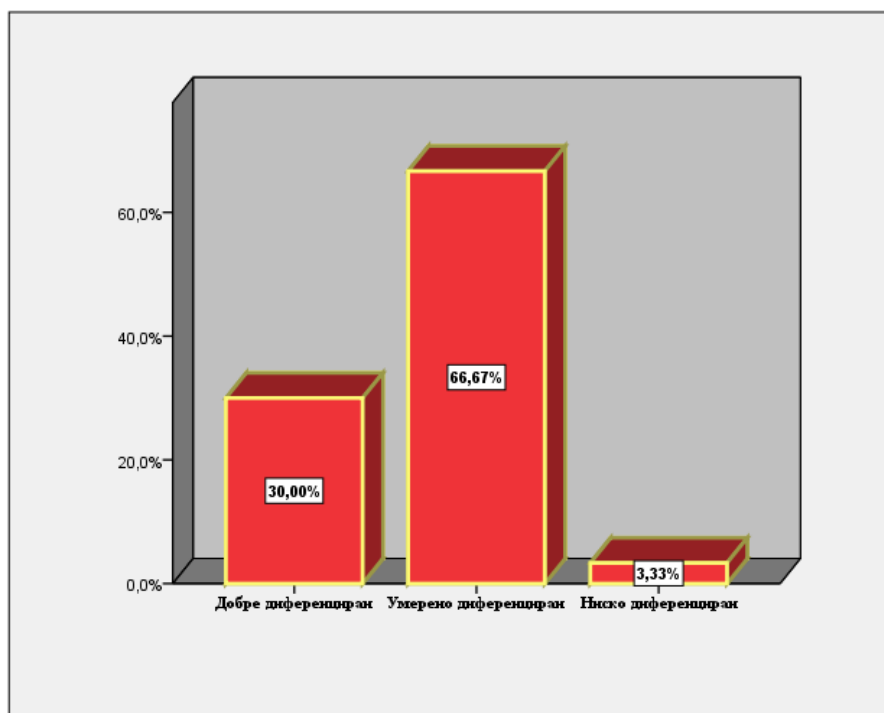
| Локализация при БК                  | n (%)      |
|-------------------------------------|------------|
| L1 (тънкочревно)                    | 0 (0.0%)   |
| L2 (дебелочревно)                   | 5 (20.0%)  |
| L3 (илео-колично)                   | 20 (80.0%) |
| <b>Поведение на БК</b>              |            |
| B1 (нестриктуриращо; непенетриращо) | 5 (20.0%)  |
| B2 (стриктуриращо)                  | 13 (52.0%) |
| B3 (пенетриращо)                    | 7 (28.0%)  |

В групата пациенти с КРК преобладаващо карциномите са разположени в ректум (56.67%) (фиг.51).

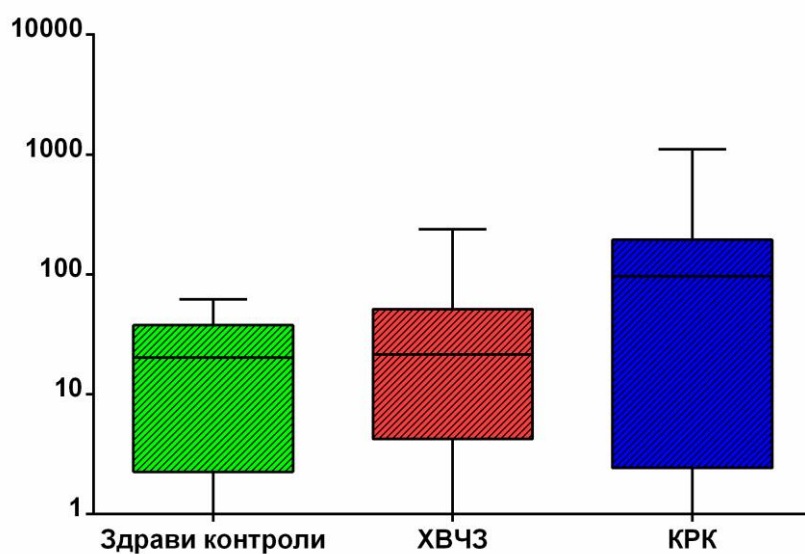


**Фигура 51.** Отражава процентово разпределението на КРК

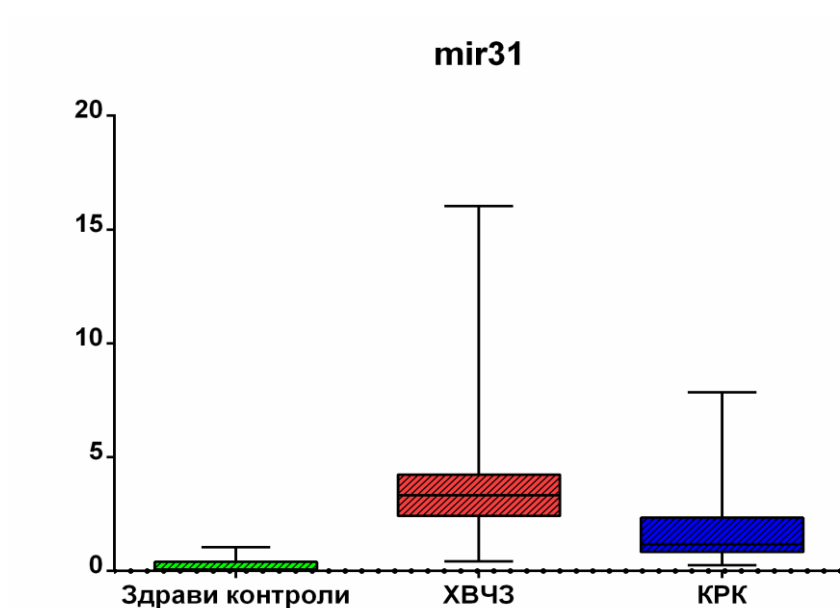
Преобладават умерено диференцираните (G2) аденокарциноми (66.67%) (фиг.52).



**Фигура 52.** Отражава процентово степента на диференциация на КРК

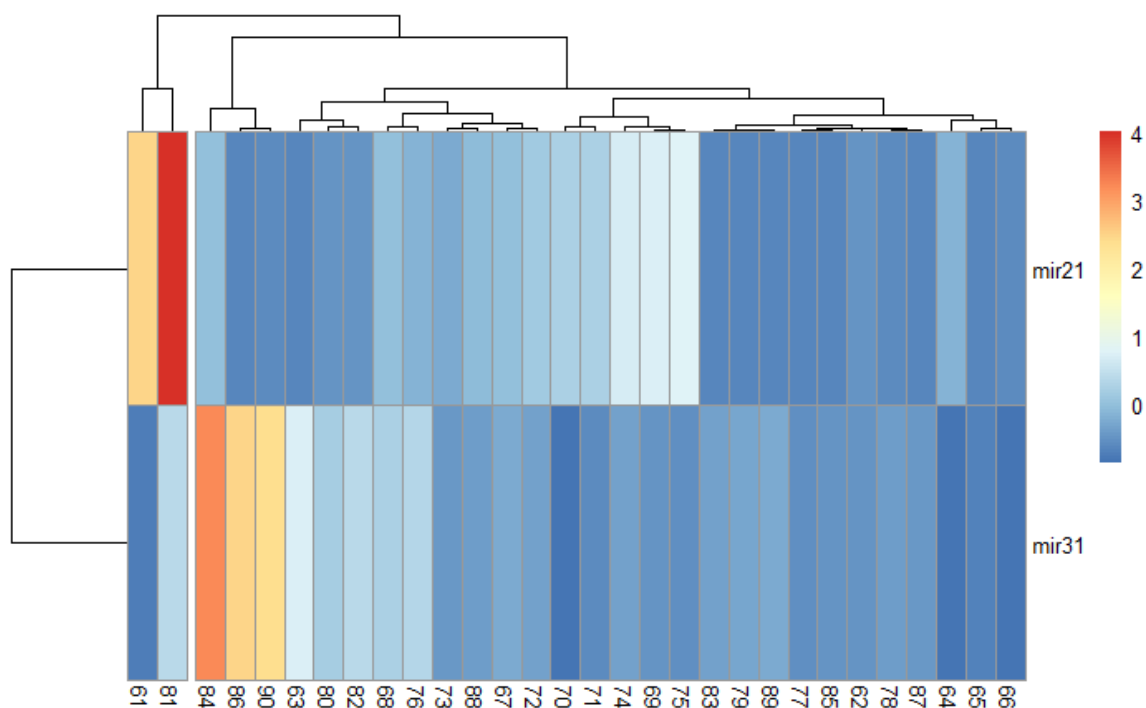


**Фигура 53.** Отражава експресията на miR-21 в плазма при здрави контроли, пациенти с ХВЧЗ и болни с КРК

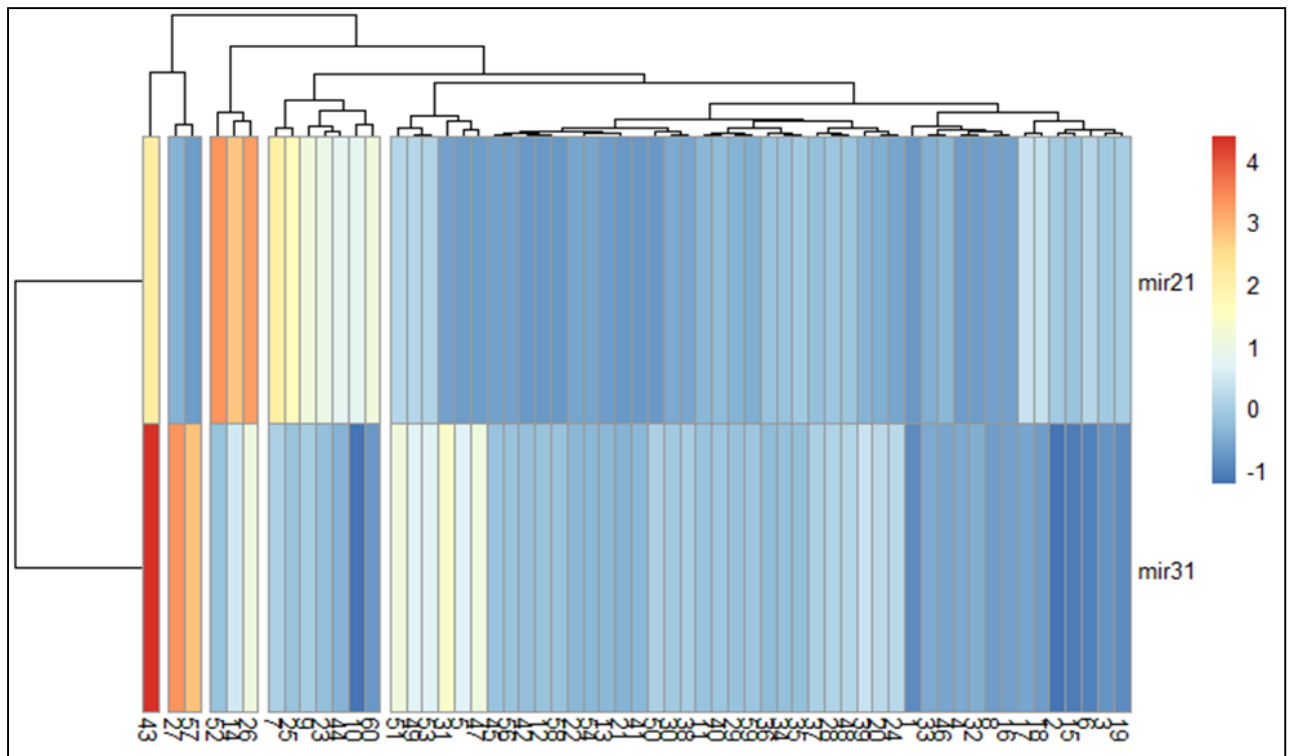


**Фигура 54.** Отражава експресията на *miR-31* в плазма при здрави контроли, пациенти с ХВЧЗ и болни с КРК

За по-прилежно представяне на плазмената експресия на *miR-31* и *miR-21* при пациенти с КРК без съпътстващо ХВЧЗ и болните с ХВЧЗ се изградиха и Heat maps (фиг.55 и фиг.56).



**Фигура 55.** Heat map на експресията на *miR-21* и *miR-31* при пациенти с КРК

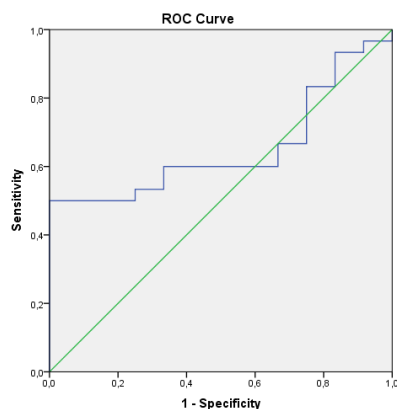


**Фигура 56.** Heat map на експресията на miR-21 и miR-31 при пациенти с ХВЧЗ

Експресията на микро-РНКите е стандартизирана и е визуализирана посредством heatmaps. Цветът кореспондира на експресията съответно според схемата в дясно на графиката. Пациентите са групирани чрез проведен клъстерен анализ на базата на „Евклидовото разстояние“ между тях. Номерът в долната част показва поредния номер на съответния пациент. Добрият визуализиращ подход е с цел да се види дали отделни пациенти образуват клъстери съобразно експресията на miR-21 и miR-31.

В настоящото проучване не се установи сигнификантна разлика в плазмената експресия на miR-21 между пациентите с ХВЧЗ, болните с КРК без съпътстващо ХВЧЗ и ЗК. От друга страна, пациентите с ХВЧЗ и болните с КРК без съпътстващо ХВЧЗ имат сигнификантно по-високи стойности на miR-31 спрямо ЗК като сигнификантно най-високи са плазмените нива на miR-31 при пациентите с ХВЧЗ.

За определянето дали експресията на изследваните микро-РНКи могат да разграничат поотделно пациентите с КРК без съпътстващо ХВЧЗ, болните с ХВЧЗ и ЗК, се проведе анализ на ROC кривите.

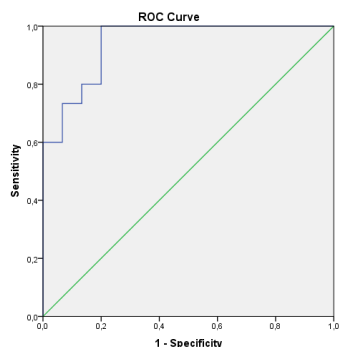


Test Result Variable(s):

| Area | Std. Error <sup>a</sup> | Asymptotic Sig. <sup>b</sup> | Asymptotic 95% Confidence Interval |             |
|------|-------------------------|------------------------------|------------------------------------|-------------|
|      |                         |                              | Lower Bound                        | Upper Bound |
| .653 | .084                    | .126                         | .488                               | .817        |

**Фигура 57.** Анализ на ROC кривите за определяне на чувствителността и специфичността на плазмената експресия на miR-21 при болни с КРК и контроли.

Извършеният ROC анализ показва, че площта под кривата не е статистически значимо различна от 0.5, т.е. показателят miR-21 в този случай няма диагностична стойност (AUC=0.653; 95% CI: 0.488-0.817; p=0.126).

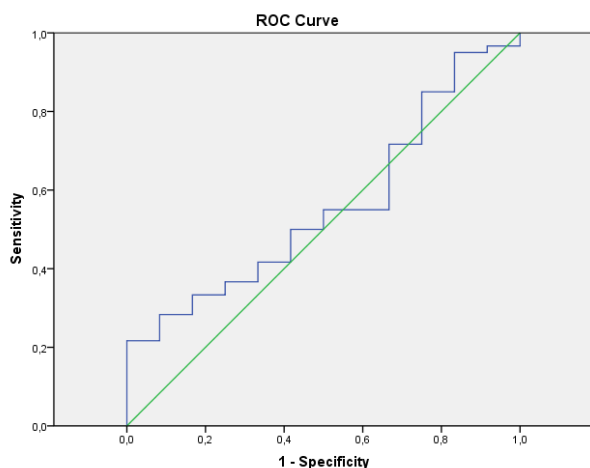


Test Result Variable(s):

| Area | Std. Error <sup>a</sup> | Asymptotic Sig. <sup>b</sup> | Asymptotic 95% Confidence Interval |             |
|------|-------------------------|------------------------------|------------------------------------|-------------|
|      |                         |                              | Lower Bound                        | Upper Bound |
| .942 | .036                    | .000                         | .872                               | 1.000       |

**Фигура 58.** Анализ на ROC кривите за определяне на чувствителността и специфичността на плазмената експресия на miR-31 при болни с КРК и контроли

Площта под кривата е значимо по-голяма от 0.5 (AUC=0.942; 95% CI: 0.872-1.000,  $p<0.001$ ). ROC анализът разкрива, че плазмената експресия на miR-31 може да служи за разграничаване на пациенти с КРК без съпътстващо ХВЧЗ от ЗК. Оптималната прагова стойност на miR-31 за разграничаване на двете групи е 0.160, при която диагностичната способност на показателя е с чувствителност 100.0% и специфичност 80.0%.



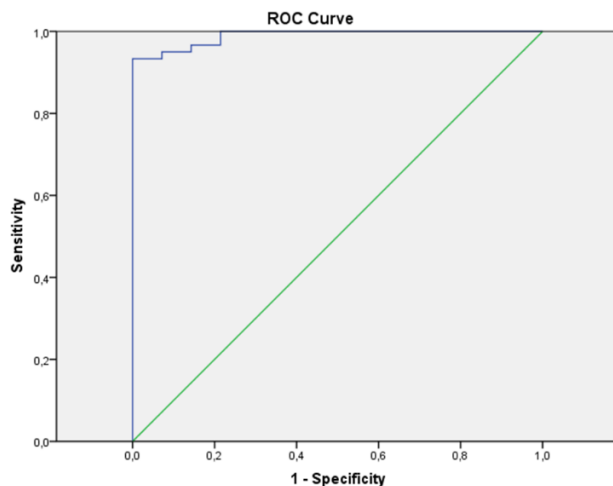
#### Area Under the Curve

Test Result Variable(s):

| Area | Std. Error <sup>a</sup> | Asymptotic Sig. <sup>b</sup> | Asymptotic 95% Confidence Interval |             |
|------|-------------------------|------------------------------|------------------------------------|-------------|
|      |                         |                              | Lower Bound                        | Upper Bound |
| .568 | .084                    | .461                         | .402                               | .733        |

**Фигура 59.** Анализ на ROC кривите за определяне на чувствителността и специфичността на плазмената експресия на miR-21 при пациентите с ХВЧЗ и здрави контроли.

Извършеният ROC анализ показва, че площта под кривата не е статистически значимо различна от 0.5, т.е. показателят miR-21 в този случай няма диагностична стойност (AUC=0.568; 95% CI: 0.402-0.733;  $p=0.461$ ).



### Area Under the Curve

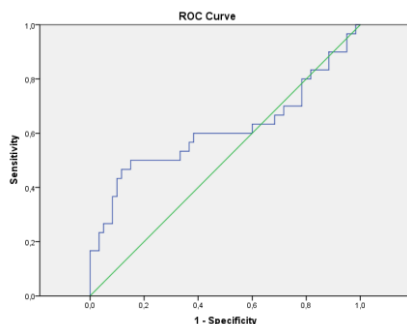
Test Result Variable(s):

| Area | Std. Error <sup>a</sup> | Asymptotic Sig. <sup>b</sup> | Asymptotic 95% Confidence Interval |             |
|------|-------------------------|------------------------------|------------------------------------|-------------|
|      |                         |                              | Lower Bound                        | Upper Bound |
| .990 | .008                    | .000                         | .974                               | 1.000       |

| Cut-off | Чувствителност | Специфичност |
|---------|----------------|--------------|
| 0.251   | 100.0%         | 80.0%        |

**Фигура 60.** Анализ на ROC кривите за определяне на чувствителността и специфичността на плазмената експресия на miR-31 при пациентите с ХВЧЗ и здрави контроли.

Установена е значимо по-голяма площ под кривата от 0.5 (AUC=0.990; 95% CI: 0.974-1.000,  $p < 0.001$ ). ROC анализът разкрива, че плазмената експресия на miR-31 може да служи като надежден биомаркер за различаване на пациентите с ХВЧЗ и дебелочревно засягане от ЗК. Оптимална праговата стойност на miR-31 за разграничаване на двете групи е 0.251 и е с чувствителност 100.0% и специфичност 80.0%.

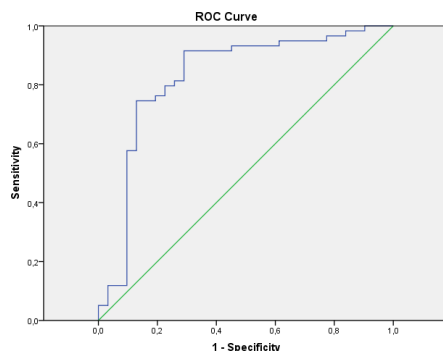


Test Result Variable(s):

| Area | Std. Error <sup>a</sup> | Asymptotic Sig. <sup>b</sup> | Asymptotic 95% Confidence Interval |             |
|------|-------------------------|------------------------------|------------------------------------|-------------|
|      |                         |                              | Lower Bound                        | Upper Bound |
| .602 | .073                    | .116                         | .460                               | .745        |

**Фигура 61.** Анализ на ROC кривите за определяне на чувствителността и специфичността на плазмената експресия на miR-21 при пациентите с КРК и болни с ХВЧЗ.

Извършеният ROC анализ показва, че площта под кривата не е статистически значимо различна от 0.5, т.е. показателят miR-21 в този случай няма диагностична стойност (AUC=0.602; 95% CI: 0.460-0.745; p=0.116).



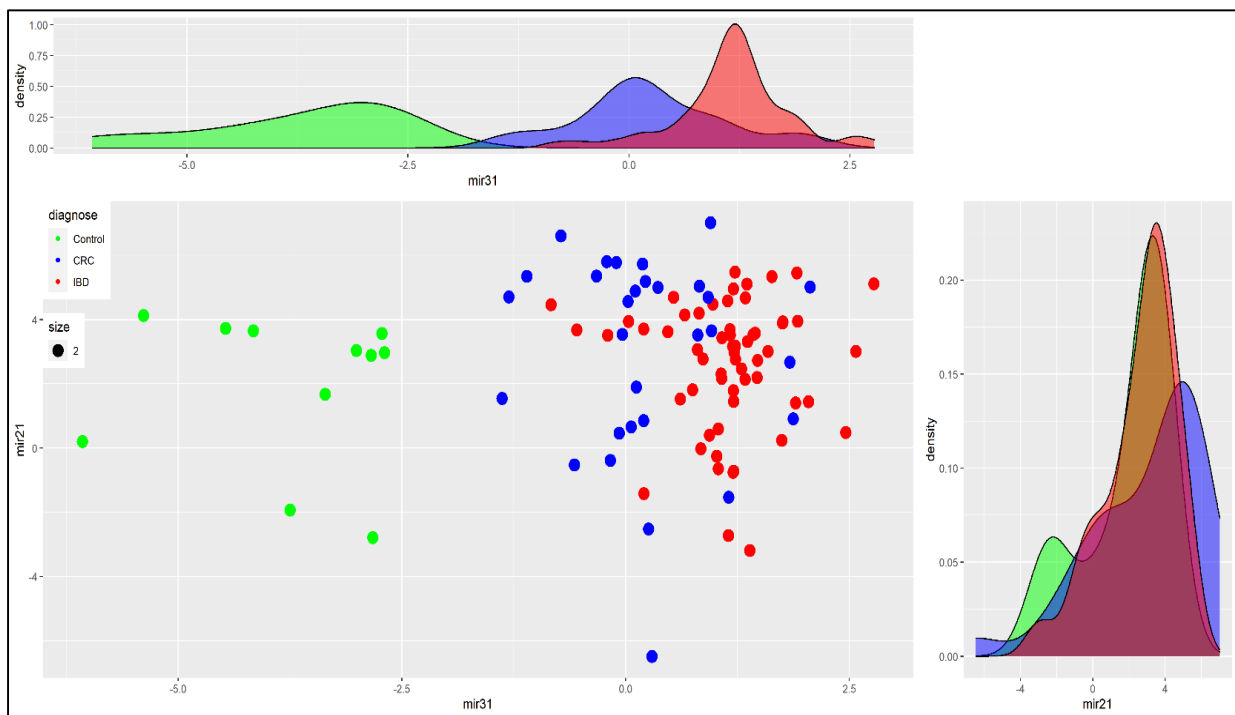
Test Result Variable(s):

| Area | Std. Error <sup>a</sup> | Asymptotic Sig. <sup>b</sup> | Asymptotic 95% Confidence Interval |             |
|------|-------------------------|------------------------------|------------------------------------|-------------|
|      |                         |                              | Lower Bound                        | Upper Bound |
| .819 | .054                    | .000                         | .714                               | .924        |

**Фигура 62.** Анализ на ROC кривите за определяне на чувствителността и специфичността на експресията на miR-31 при пациентите с ХВЧЗ и болните с КРК.

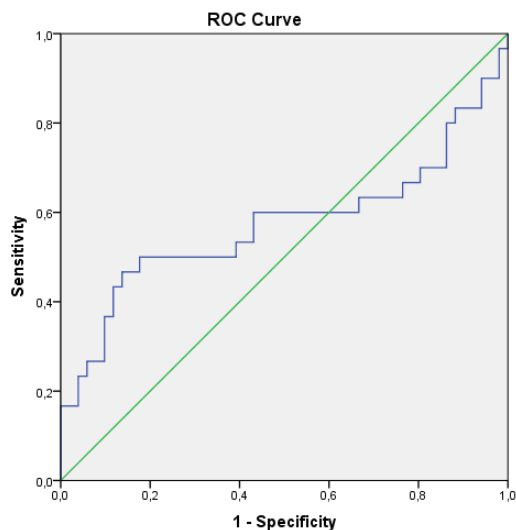
Установена е значимо по-голяма площ под кривата от 0.5 (AUC=0.819; 95% CI: 0.714-0.924,  $p<0.001$ ). ROC анализът разкрива, че плазмената експресия на miR-31 може да служи като биомаркер за различаване на пациентите с ХВЧЗ и дебелочревно засягане от болни с КРК без съпътстващо ХВЧЗ. Оптимална праговата стойност на miR-31 за разграничаване на двете групи е 1.519 и е с чувствителност 90% и специфичност 70.0%.

На *фигура 63* се изобразява възможността чрез плазмената експресия на miR-31 да се различат една от друга трите изследвани групи (пациенти с ХВЧЗ, болни с КРК без съпътстващо ХВЧЗ и ЗК). От друга страна, чрез плазмените нива на miR-21 е невъзможно отдиференцирането на трите изследвани групи една от друга, което се разкрива на *фигура 63*.



**Фигура 63.** Scatter plot и хистограми с разпределението на здравите контроли (зелено), ХВЧЗ с дебелочревно засягане (червено) и болни с КРК без съпътстващо ХВЧЗ (син цвят) според плазмените нива на miR-21 и miR-31. Двете хистограми разкриват разделянето на трите групи една от друга въз основа на плазмената експресия на двете miRs. По x и y са показани честотните разпределения за всяка Микро-РНК поотделно

Не се установи статистически значима разлика в плазмените нива на miR-21 между всички активни ХВЧЗ и болните с КРК без съпътстващо ХВЧЗ ( $p=0.269$ ) (фиг.64).



#### Area Under the Curve

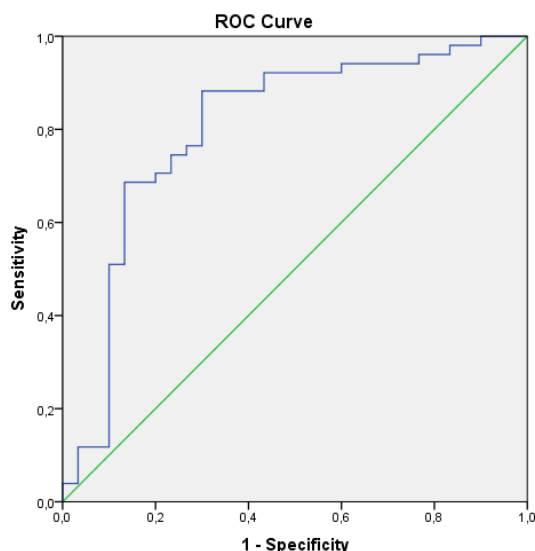
Test Result Variable(s):

| Area | Std. Error <sup>a</sup> | Asymptotic Sig. <sup>b</sup> | Asymptotic 95% Confidence Interval |             |
|------|-------------------------|------------------------------|------------------------------------|-------------|
|      |                         |                              | Lower Bound                        | Upper Bound |
| .574 | .075                    | .269                         | .426                               | .722        |

**Фигура 64.** Анализ на ROC кривите за определяне на чувствителността и специфичността на експресията на miR-21 при пациентите с ХВЧЗ в активност и болни с КРК без съпътстващо ХВЧЗ

Извършеният ROC анализ показва, че площта под кривата не е статистически значимо различна от 0.5, т.е. показателят miR-21 в този случай няма диагностична стойност (AUC=0.574; 95% CI: 0.426-0.722;  $p=0.269$ ).

Болните с ХВЧЗ и активност имат сигнификатно по-високи плазмени нива на miR-31 спрямо пациентите с КРК без съпътстващо ХВЧЗ като оптимална прагова стойност от 1.519 разкрива 88% чувствителност и 70% специфичност за различаване на двете групи (фиг.65).



### Area Under the Curve

Test Result Variable(s):

| Area | Std. Error <sup>a</sup> | Asymptotic Sig. <sup>b</sup> | Asymptotic 95% Confidence Interval |             |
|------|-------------------------|------------------------------|------------------------------------|-------------|
|      |                         |                              | Lower Bound                        | Upper Bound |
| .803 | .056                    | .000                         | .694                               | .912        |

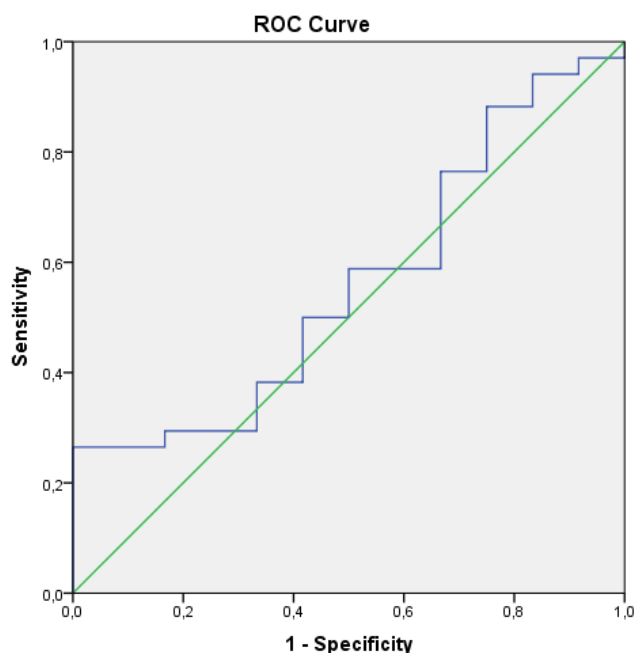
| Cut-off | Чувствителност | Специфичност |
|---------|----------------|--------------|
| 1.519   | 88%            | 70.0%        |

**Фигура 65.** Анализ на ROC кривите за определяне на чувствителността и специфичността на експресията на miR-31 при пациентите с ХВЧЗ в активност и болни с КРК без съпътстващо ХВЧЗ

Установена е значимо по-голяма площ под кривата от 0.5 (AUC=0.803; 95% CI: 0.694-0.912,  $p < 0.001$ ). ROC анализът разкрива, че плазмената експресия на miR-31 може да служи като биомаркер за различаване на пациенти с ХВЧЗ и дебелочревно засягане в активност от болни с КРК без съпътстващо ХВЧЗ. Оптимална праговата стойност за разграничаване на двете групи е 1.519 и е с чувствителност 88% и специфичност 70.0%.

Стойността на miR-21 при пациентите с УК е  $52.04 \pm 69.88$  (Mean  $\pm$  SD), а тази на miR-31 при тези болни е  $4.15 \pm 3.04$  (Mean  $\pm$  SD). Плазмените нива на miR-21 при пациентите с БК са  $32.20 \pm 37.72$  (Mean  $\pm$  SD), а тези на miR-31 са  $3.57 \pm 2.34$  (Mean  $\pm$  SD).

Не се установи и статистически значима разлика в плазмената експресия на miR-21 между пациентите с УК и ЗК ( $p=0.532$ ) (фиг.66).



#### Area Under the Curve

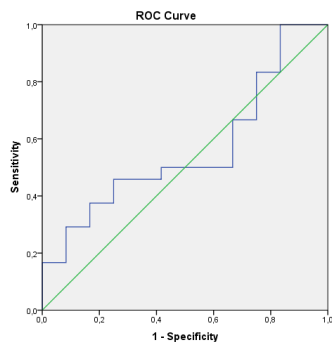
Test Result Variable(s):

| Area | Std. Error <sup>a</sup> | Asymptotic Sig. <sup>b</sup> | Asymptotic 95% Confidence Interval |             |
|------|-------------------------|------------------------------|------------------------------------|-------------|
|      |                         |                              | Lower Bound                        | Upper Bound |
| .561 | .094                    | .532                         | .378                               | .745        |

**Фигура 66.** Анализ на ROC кривите за определяне на чувствителността и специфичността на експресията на miR-21 при пациентите с УК и здрави контроли

Извършеният ROC анализ показва, че площта под кривата не е статистически значимо различна от 0.5, т.е. показателят miR-21 в този случай няма диагностична стойност (AUC=0.561; 95% CI: 0.378-0.745;  $p=0.532$ ).

Не се установи и статистически значима разлика в плазмената експресия на miR-21 между пациентите с БК и здравите контроли ( $p=0.546$ ) (фиг.67).



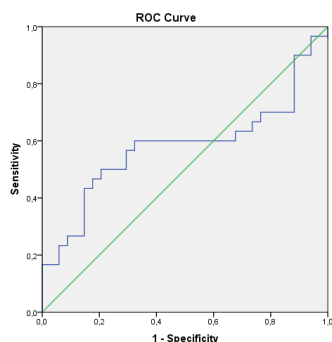
Test Result Variable(s):

| Area | Std. Error <sup>a</sup> | Asymptotic Sig. <sup>b</sup> | Asymptotic 95% Confidence Interval |             |
|------|-------------------------|------------------------------|------------------------------------|-------------|
|      |                         |                              | Lower Bound                        | Upper Bound |
| .563 | .100                    | .546                         | .366                               | .759        |

**Фигура 67.** Анализ на ROC кривите за определяне на чувствителността и специфичността на експресията на miR-21 при пациентите с БК и здрави контроли

Извършеният ROC анализ показва, че площта под кривата не е статистически значимо различна от 0.5, т.е. показателят miR-21 в този случай няма диагностична стойност (AUC=0.563; 95% CI: 0.366-0.759; p=0.546).

Не се установи статистически значима разлика в плазмената експресия на miR-21 между пациентите с УК и болните с КПК (p=0.270) (фиг.68).



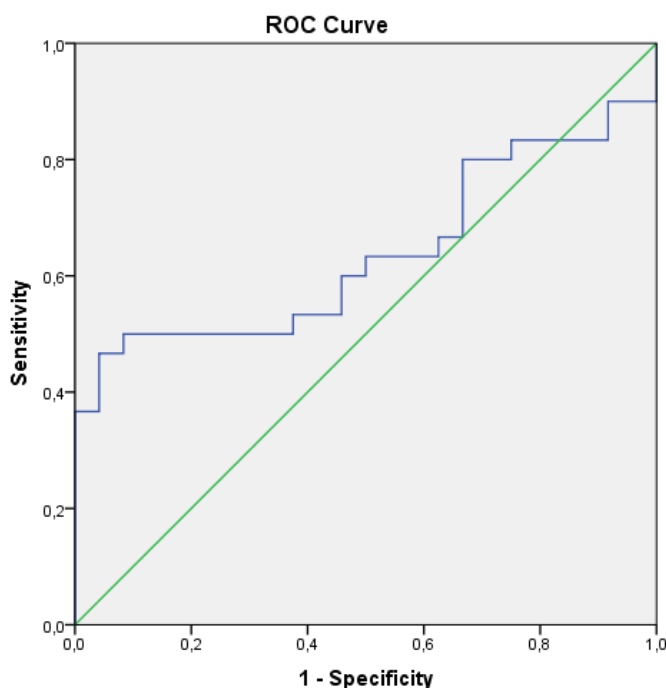
Test Result Variable(s):

| Area | Std. Error <sup>a</sup> | Asymptotic Sig. <sup>b</sup> | Asymptotic 95% Confidence Interval |             |
|------|-------------------------|------------------------------|------------------------------------|-------------|
|      |                         |                              | Lower Bound                        | Upper Bound |
| .420 | .077                    | .270                         | .269                               | .570        |

**Фигура 68.** Анализ на ROC кривите за определяне на чувствителността и специфичността на експресията на miR-21 при пациентите с УК и болните с КПК

Извършеният ROC анализ показва, че площта под кривата не е статистически значимо различна от 0.5, т.е. показателят miR-21 в този случай няма диагностична стойност (AUC=0.420; 95% CI: 0.269-0.570;  $p=0.270$ ).

Не се установи статистически значима разлика в плазмената експресия на miR-21 между пациентите с БК и болните с КПК ( $p=0.085$ ) (фиг.69).



**Area Under the Curve**

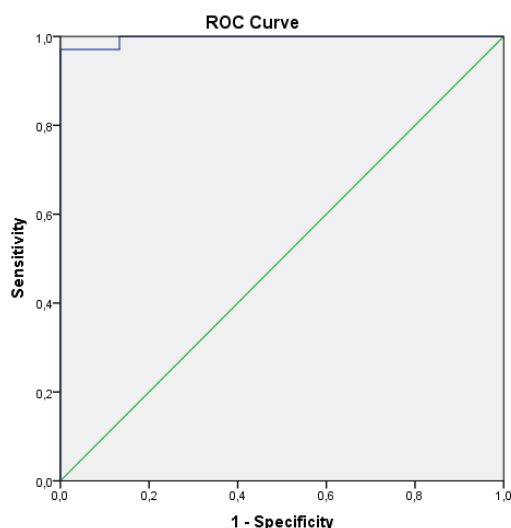
Test Result Variable(s):

| Area | Std. Error <sup>a</sup> | Asymptotic Sig. <sup>b</sup> | Asymptotic 95% Confidence Interval |             |
|------|-------------------------|------------------------------|------------------------------------|-------------|
|      |                         |                              | Lower Bound                        | Upper Bound |
| .638 | .077                    | .085                         | .487                               | .788        |

**Фигура 69.** Анализ на ROC кривите за определяне на чувствителността и специфичността на експресията на miR-21 при пациентите с БК и болните с КПК

Извършеният ROC анализ показва, че площта под кривата не е статистически значимо различна от 0.5, т.е. показателят miR-21 в този случай няма диагностична стойност (AUC=0.638; 95% CI: 0.487-0.788;  $p=0.085$ ).

От друга страна се установи статистически значима разлика в експресията на miR-31 между пациенти с УК и здрави контроли ( $p<0.001$ ) като сигнификтно по-високи са стойностите при пациентите с УК (фиг.70).



### Area Under the Curve

Test Result Variable(s):

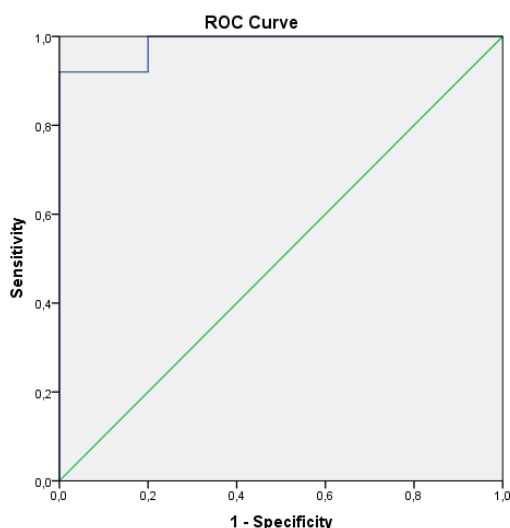
| Area | Std. Error <sup>a</sup> | Asymptotic Sig. <sup>b</sup> | Asymptotic 95% Confidence Interval |             |
|------|-------------------------|------------------------------|------------------------------------|-------------|
|      |                         |                              | Lower Bound                        | Upper Bound |
| .996 | .005                    | .000                         | .986                               | 1,000       |

| Cut-off стойност | Чувствителност | Специфичност |
|------------------|----------------|--------------|
| 0.786            | 100.0%         | 87%          |

**Фигура 70.** Анализ на ROC кривите за определяне на чувствителността и специфичността на експресията на miR-31 при пациентите с УК и здрави контроли

Установена е значимо по-голяма площ под кривата от 0.5 (AUC=0.996; 95% CI: 0.986-1.00,  $p < 0.001$ ). ROC анализът разкрива, че плазмената експресия на miR-31 може да служи за биомаркер за различаване на пациенти с УК от ЗК. Оптимална праговата стойност за разграничаване на двете групи е 0.786 и е с чувствителност 100% и специфичност 87%.

Регистрирахме статистически значима разлика в експресията на miR-31 между пациенти с БК и здрави контроли ( $p < 0.001$ ) като сигнификтно по-високи са стойностите при пациентите с БК (фиг.71).



### Area Under the Curve

Test Result Variable(s):

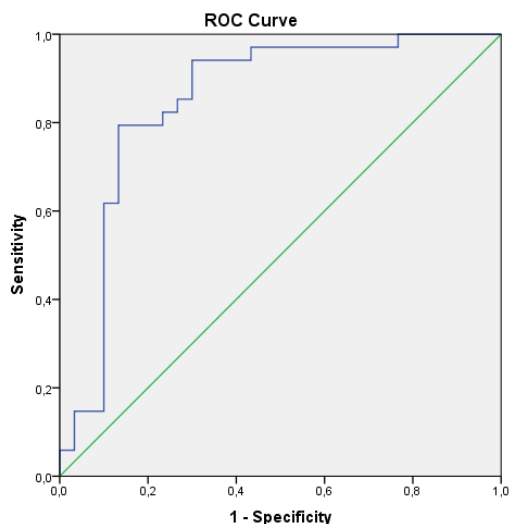
| Area | Std. Error <sup>a</sup> | Asymptotic Sig. <sup>b</sup> | Asymptotic 95% Confidence Interval |             |
|------|-------------------------|------------------------------|------------------------------------|-------------|
|      |                         |                              | Lower Bound                        | Upper Bound |
| .984 | .015                    | .000                         | .955                               | 1.000       |

| Cut-off стойност | Чувствителност | Специфичност |
|------------------|----------------|--------------|
| 0.251            | 100.0%         | 80.0%        |

**Фигура 71.** Анализ на ROC кривите за определяне на чувствителността и специфичността на експресията на miR-31 при пациентите с БК и здрави контроли

Установена е значимо по-голяма площ под кривата от 0.5 (AUC=0.984; 95% CI: 0.955-1.00,  $p < 0.001$ ). ROC анализът разкрива, че плазмената експресия на miR-31 може да служи за потенциален биомаркер за различаване на пациенти с БК с дебелочревно засягане от ЗК. Оптимална праговата стойност за разграничаване на двете групи е 0.251 и е с чувствителност 100 % и специфичност 80.0%.

Установи се статистически значима разлика в плазмената експресия на miR-31 между пациенти с УК и болните с КРК ( $p < 0.001$ ) като сигнификантно по-високи са стойностите при пациентите с УК (фиг. 72).



### Area Under the Curve

Test Result Variable(s):

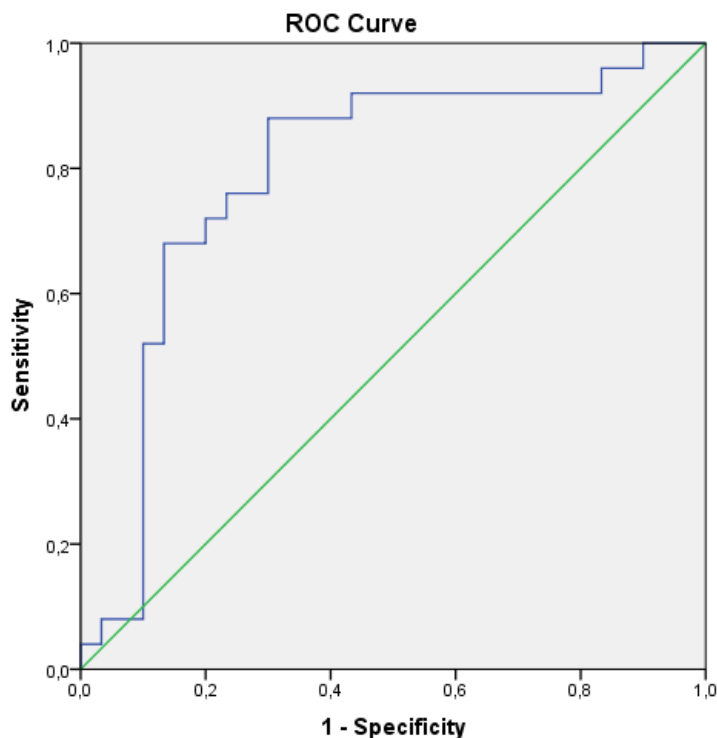
| Area | Std. Error <sup>a</sup> | Asymptotic Sig. <sup>b</sup> | Asymptotic 95% Confidence Interval |             |
|------|-------------------------|------------------------------|------------------------------------|-------------|
|      |                         |                              | Lower Bound                        | Upper Bound |
| .850 | .054                    | .000                         | .745                               | .955        |

| Cut-off стойност | Чувствителност | Специфичност |
|------------------|----------------|--------------|
| 1.57             | 94%            | 70.0%        |

**Фигура 72.** Анализ на ROC кривите за определяне на чувствителността и специфичността на експресията на miR-31 при пациентите с УК и болните с КРК

Установена е значимо по-голяма площ под кривата от 0.5 (AUC=0.850; 95% CI: 0.745-0.955,  $p<0.001$ ). ROC анализът разкрива, че плазмената експресия на miR-31 може да служи за потенциален биомаркер за различаване на пациенти с УК от такива с КРК без съпътстващо ХВЧЗ. Оптимална праговата стойност за разграничаване на двете групи е 1.57 и е с чувствителност 94% и специфичност 70.0%.

Регистрира се статистически значима разлика в експресията на miR-31 между пациенти с БК и болни с КРК ( $p<0.001$ ) като сигнификтно по-високи са стойностите при пациентите с БК (фиг.73).



#### Area Under the Curve

Test Result Variable(s):

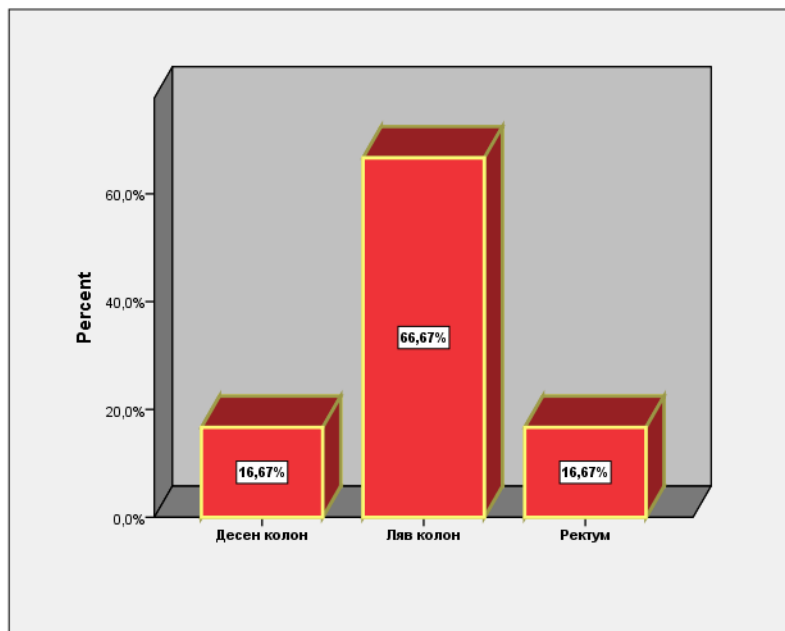
| Area | Std. Error <sup>a</sup> | Asymptotic Sig. <sup>b</sup> | Asymptotic 95% Confidence Interval |             |
|------|-------------------------|------------------------------|------------------------------------|-------------|
|      |                         |                              | Lower Bound                        | Upper Bound |
| .793 | .065                    | .000                         | .665                               | .921        |

| Cut-off стойност | Чувствителност | Специфичност |
|------------------|----------------|--------------|
| 1.519            | 88.0 %         | 70.0%        |

**Фигура 73.** Анализ на ROC кривите за определяне на чувствителността и специфичността на експресията на miR-31 при пациентите с БК и болни с КРК

Установена е значимо по-голяма площ под кривата от 0.5 (AUC=0.793; 95% CI: 0.665-0.921,  $p < 0.001$ ). ROC анализът разкрива, че плазмената експресия на miR-31 може да служи за потенциален биомаркер за различаване на пациенти с БК с дебелочревно засягане от пациенти с КРК без съпътстващо ХВЧЗ. Оптималната праговата стойност за разграничаване на двете групи е 1.519 и е с чувствителност 88.0% и специфичност 70.0%.

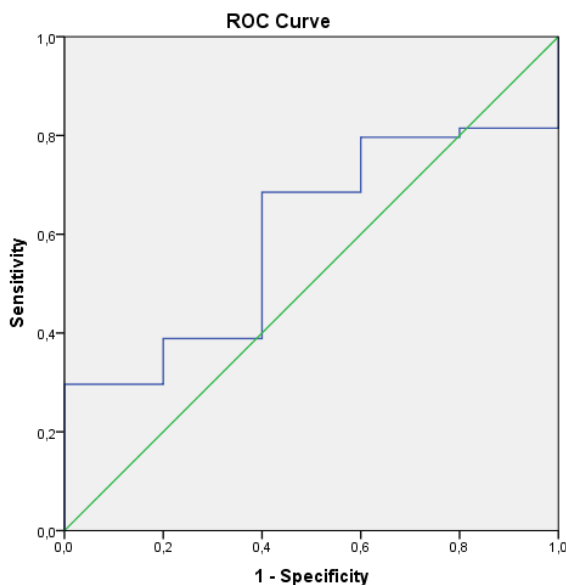
При 6 пациенти (2 с УК; 4 с БК) или 10% от включените 60 болни с ХВЧЗ се установи колоректална дисплазия. При 66.67% от пациентите дисплазията е в левия колон (фиг.74).



**Фигура 74.** Отразява процентово разпределението на колоректалната дисплазия

При всички пациенти диспластичните лезии са аденоми, като 50% от тях са тубуларни и 50% са тубуловилозни. 50% от аденомите са с LGD и 50% с HGD. Дисплазията при всички болни е видима за ендоскописта. При една от пациентките с БК и дисплазия неуспешно е изолирана miR-21, но успешно е изолирана miR-31. Така плазмената експресия на miR-21 при останалите 5 с дисплазия е  $19.57 \pm 21.039$  (Mean  $\pm$  SD), а стойността на miR-31 и при шестте пациенти с дисплазия е  $5.65 \pm 3.36$  (Mean  $\pm$  SD). Не се установява статистически значима разлика в експресията на плазмената miR-21 между пациентите с ХВЧЗ и съпътстваща колоректална дисплазия и без дисплазия ( $p = 0.479$ ), като несигнификантна е разликата и в плазмената експресия на miR-31 между тези две групи пациенти ( $p = 0.104$ ).

За да се определи дали експресията на изследваните микро-РНК могат да разграничат пациентите с ХВЧЗ и колоректална дисплазия от тези без дисплазия, се проведе анализ на ROC кривите.



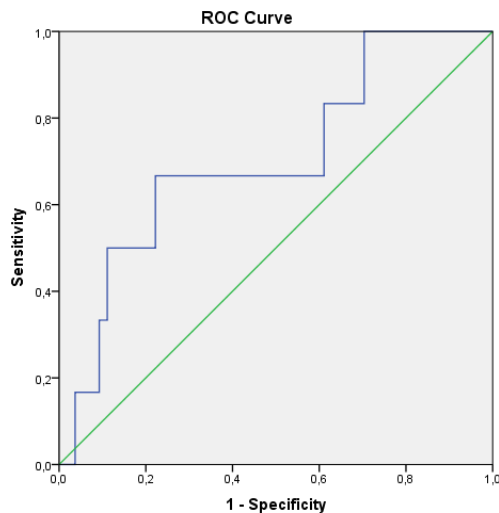
#### Area Under the Curve

Test Result Variable(s):

| Area | Std. Error <sup>a</sup> | Asymptotic Sig. <sup>b</sup> | Asymptotic 95% Confidence Interval |             |
|------|-------------------------|------------------------------|------------------------------------|-------------|
|      |                         |                              | Lower Bound                        | Upper Bound |
| .596 | .108                    | .479                         | .384                               | .809        |

**Фигура 75.** Анализ на ROC кривите за определяне на чувствителността и специфичността на експресията на miR-21 при пациентите с ХВЧЗ без колоректална дисплазия и такива с ХВЧЗ и дисплазия

Извършеният ROC анализ показва, че площта под кривата не е статистически значимо различна от 0.5, т.е. показателят miR-21 в този случай няма диагностична стойност (AUC=0.596; 95% CI: 0.384-0.809; p=0.479).



### Area Under the Curve

Test Result Variable(s):

| Area | Std. Error <sup>a</sup> | Asymptotic Sig. <sup>b</sup> | Asymptotic 95% Confidence Interval |             |
|------|-------------------------|------------------------------|------------------------------------|-------------|
|      |                         |                              | Lower Bound                        | Upper Bound |
| .704 | .114                    | .104                         | .480                               | .927        |

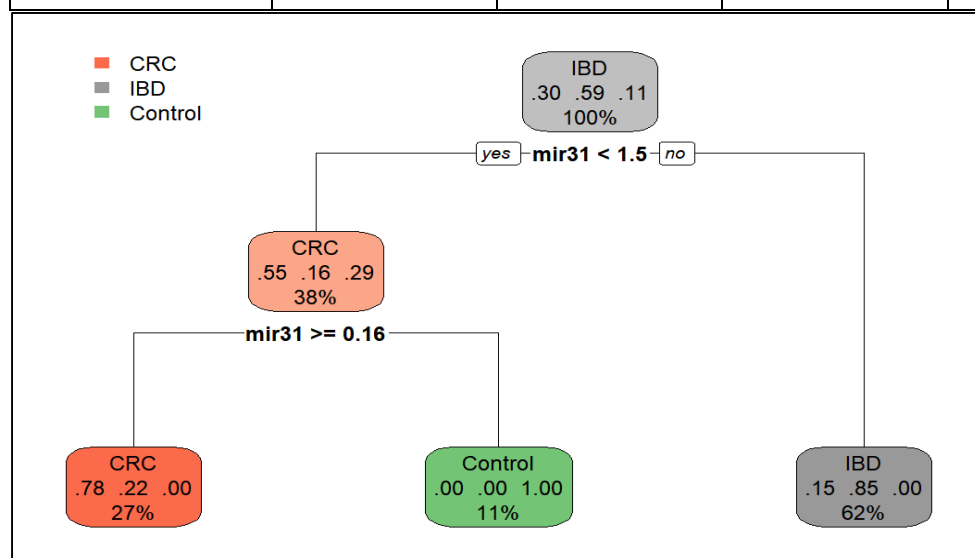
**Фигура 76.** Анализ на ROC кривите за определяне на чувствителността и специфичността на експресията на miR-31 при пациентите с ХВЧЗ без колоректална дисплазия и такива с ХВЧЗ и дисплазия

Извършеният ROC анализ показва, че площта под кривата не е статистически значимо различна от 0.5, т.е. показателят miR-31 в този случай няма диагностична стойност (AUC=0.704; 95% CI: 0.480-0.927; p=0.104).

За да разграничим поотделно една от друга трите големи изследвани групи (болни с ХВЧЗ; пациенти с КРК без съпътстващо ХВЧЗ и ЗК) се приложи Classification And Regression Tree (CART) анализ, като се използваха като предиктори плазмените нива на miR-31 и miR-21. Алгоритъмът класифицира изследваните лица с точност 85% (табл.78). От анализа могат да бъдат извадени следните правила: пациентите, които имат miR-31 <0.16, могат да бъдат класифицирани с точност 100% като ЗК. Тези с miR-31 >0.16, но по-малка от 1.5 могат да бъдат класифицирани с точност 81% като КРК и тези с miR-31 >1.5 с точност от 84% разкрива, че се касае за ХВЧЗ (табл. 78 и фиг.77). MiR-21 не беше използвана от анализа, т.е нейните нива нямат диагностично значение по отношение различаване на отделните групи.

Таблица 78. Отразява точността на класификацията според miR-31

|                        |             |        |        |  |
|------------------------|-------------|--------|--------|--|
| Точност                | <b>0.85</b> |        |        |  |
| 95% CI                 | 0.76-0.91   |        |        |  |
| Категория              | KPK         | XBЧЗ   | Здрави |  |
| Чувствителност         | 0.7000      | 0.8983 | 1.00   |  |
| Специфичност           | 0.9143      | 0.7805 | 1.00   |  |
| PPV                    | 0.7778      | 0.8548 | 1.00   |  |
| NPV                    | 0.8767      | 0.8421 | 1.00   |  |
| Честота                | 0.3000      | 0.5900 | 0.11   |  |
| Балансирана<br>точност | 0.8071      | 0.8394 | 1.00   |  |



**Фигура 77.** Показва създадените от CART анализа правила, използвани за предсказване на групите. В CART анализа са включени само изследвани лица (общо 100), при които са налице едновременно и двете изследвани miRs. При стойности на miR-31 > 1.5 според анализа в предиктираната група с XBЧЗ (сив цвят) ще попаднат 62% от изследваните лица (т.е 62 пациенти), от които 53 ще са правилно класифицирани като XBЧЗ, а 9 от тези с KPK без съпътстващо XBЧЗ ще бъдат погрешно класифицирани като болни с XBЧЗ. При стойности на miR-31 > 0.16, но по-малка от 1.5 в предиктираната група с KPK (червен цвят) ще попаднат 27% от изследваните лица (т.е 27 пациенти), от които 21 ще са правилно класифицирани като спорадичен KPK, а 6 от тези с XBЧЗ ще бъдат погрешно класифицирано като спорадични KPK. При стойности на miR-31 < 0.16 в предиктираната група с контроли (зелен цвят) попадат 11% от изследваните (т.е 11 лица) като всички ще бъдат правилно класифицирани като здрави контроли.

Таблица 79 показва броя на правилно (зелен цвят) и грешно класифицираните (червен цвят) пациенти и здрави контроли според плазмените нива на miR-31.

**Таблица 79.** Отражава правилно и грешно класифицираните пациенти според нивата на miR-31

| Предсказана група | Брой КРК | Брой ХВЧЗ | Брой контроли |
|-------------------|----------|-----------|---------------|
| КРК               | 21       | 6         | 0             |
| ХВЧЗ              | 9        | 53        | 0             |
| Контроли          | 0        | 0         | 11            |

## 7. ОБСЪЖДАНЕ

### 7.1 Ретроспективното проучване за периода 01.01.2012 - 31.12.2020

#### 7.1.1 Общи данни

За да получим клинични, ендоскопски и хистоморфологични данни за колоректалните диспластични лезии и КРК при пациенти с ХВЧЗ със засягане на ректум и/или колон, ретроспективно са анализирани 470 (208 жени; 262 мъже) пациенти. Възрастта на всички пациенти при включването им в проучването е  $44.09 \pm 15.39$  (mean  $\pm$  SD) години. Сред селектираните в докторантския труд пациенти с ХВЧЗ с изискуемото колоректално засягане, пролежали в Клиниката по Гастроентерология за периода 01.01.2012-31.12.2020, преобладават мъжете ( $p=0.014$ ) и тези с УК (62.3%,  $p<0.001$ ). Доминирането на мъжкия пол в настоящото изследване не кореспондира със заключението на някои авторски колективи, според които жените по-често се диагностицират с ХВЧЗ в сравнение с мъжете [425] като разбира се се вземе предвид предварителната селекция на болните в докторантската разработка. В кохортата от пациенти в ретроспективния анализ мъжете с УК са сигнификантно повече от жените ( $p<0.001$ ). От друга страна, не се установява сигнификантна разлика между броя на мъжете и жените при пациентите с БК ( $p=0.276$ ).

Урбанизацията представлява своеобразен рисков фактор за развитието на ХВЧЗ [426]. Това е в синхрон с получените в настоящия труд резултати, които детерминират, че преобладаващо пациентите с ХВЧЗ населяват градовете (87.7%,  $p<0.001$ ).

Възрастта на диагностициране на ХВЧЗ в анализираната група пациенти е  $37.20 \pm 14.66$  (mean  $\pm$  SD) години. От друга страна, възрастта на диагностициране на УК в дисертационния труд е  $38.79 \pm 14.64$  (mean  $\pm$  SD) години, а на  $34.67 \pm 14.238$  (mean  $\pm$  SD) годишна възраст е поставена диагнозата БК. 56.4% от пациентите са диагностицирани между 18 - и 39 - годишна възраст ( $p<0.001$ ). Поотделно са разгледани резултатите според типа ХВЧЗ. Установи се, че в групата пациенти с УК сигнификантно преобладават тези, при които диагнозата УК е поставена между 18 - и 39 - годишна възраст (52.9%,  $p<0.001$ ). Сходен резултат се демонстрира и при тези с БК, като при 61.3% БК е диагностицирана между 18 - и 39 - годишна възраст ( $p<0.001$ ).

Сред анализираниите в настоящото проучване пациенти с УК преобладават тези с разпространен колит (44%,  $p=0.041$ ). При пациентите с БК преобладават тези с илеоколична локализация (L3) (76.2%,  $p<0.001$ ), както и тези с нестриктуриращо, непенетриращо поведение (B1) на протичане (53.6%,  $p=0.178$ ), а при 20% е наблюдавана перианална болест.

Общата давност на ХВЧЗ при анализирания в настоящия труд пациенти е  $8.45 \pm 9.29$  (mean  $\pm$  SD) години. Според препоръките на AGA, публикувани през 2021 година, скринингова ФКС трябва да се проведе при всички пациенти с ХВЧЗ и дебелочревно засягане 8-10 години след поставяне на диагнозата [179].  $7.88 \pm 9.114$  (mean  $\pm$  SD) е общата давност на ХВЧЗ при тези с УК в ретроспективния анализ. Според ECCO скринингова ФКС трябва да се проведе 8 години след появата на симптомите при пациенти с УК [180], което следва да разкрие, че в изследваната група в дисертационния труд преобладават болните с УК, които не подлежат все още на скрининг за КРК. От друга страна,  $9.25 \pm 9.373$  (mean  $\pm$  SD) е общата давност на ХВЧЗ при тези с БК и  $12.33 \pm 12.60$  (mean  $\pm$  SD) при тези с IBD-U. Прави впечатление обаче, че в общата група преобладават пациентите с давност на ХВЧЗ по-малка от осем години (59.1%).

Тълкуването на демографските и клинични данни на пациентите в дисертационния труд, получени в деветгодишния период на проследяване, трябва да се разглеждат внимателно, когато се правят препратки и съпоставки с други медицински източници поради факта, че се касае за едноцентрично проучване и селективно са подбирани и анализирани само пациенти с ХВЧЗ и засягане на ректум и/или колон при спазване на включващите и изключващите критерии.

#### **7.1.2 Значението на аденомите и сератните полипи с дисплазия при пациенти с ХВЧЗ със засягане на ректум и/или колон като преканцерозни лезии за КРК**

Индуцираната от хроничното възпаление канцерогенеза има основно значение за развитието на КРК при пациентите с ХВЧЗ [58]. Последователността хронично възпаление – дисплазия – карцином е добре известен механизъм за появата на колит-асоциирания КРК при болните с ХВЧЗ [58]. От друга страна, аденомите са най-честите преканцерозни лезии за развитието на спорадичен КРК [259]. Възможността всеки един индивид да развие аденом предполага, че освен на фона на хроничното възпаление, КРК при пациенти с ХВЧЗ може да се развие и от дебелочревен аденом [261]. Оскъдни са данните за развитието на аденоми при пациенти с ХВЧЗ [261][263][267]. Сератният път от своя страна представлява друг алтернативен път за развитието на КРК [252], но ненапълно изяснено остава значението на сератните лезии при пациентите с ХВЧЗ [271]. Неясна остава и честотата на сератните полипи сред пациентите с ХВЧЗ [273]. Оскъдните данни, разкриващи значението на аденомите и диспластичните сератни полипи при пациентите с ХВЧЗ, са основният промотор в настоящия дисертационен труд, да се изследват клиничните, ендоскопските и хистоморфологичните особености на тези лезии при пациенти с ХВЧЗ. Мотивът в проведения анализ да се подберат пациенти

само със засягане на колон и ректум се основава на възможността да се анализира и влиянието на самото хронично възпаление върху развитието на аденомите, SSLs и TSA. Доколкото е известно докторантската разработка представлява най-голямото проучване в България, изследващо особеностите на колоректалните аденоми и сератните полипи с дисплазия при пациенти с ХВЧЗ със засягане на ректум и/или колон.

В ретроспективния анализ за периода 01.01.2012 - 31.12.2020 при 36 (7.66%) хоспитализирани пациенти с УК и БК от общо 470 пациенти с ХВЧЗ и колоректално засягане са установени 30 аденома и 10 сератни полипа, от които 7 са HPs, два са SSLs с дисплазия и един е TSA. При двама мъже с УК и при една жена с болест на Крон са верифицирани само HPs. При трима пациенти (двама с УК и един с БК), HPs ко-екзистират в дебелото черво заедно с диспластични лезии. Поради малкия брой на пациентите, при които са хистологично доказани само и единствено HPs и с цел да се получат клинични данни за колоректалната дисплазия, последната група от трима болни са изключени от последващата статистическа обработка. Така при 33 пациенти (7.02%) от всички 470 болни с ХВЧЗ и засягане на ректум и/или колон в проучването са верифицирани хистологично 33 диспластични лезии.

Оскъдни са данните, които целенасочено анализират честотата на дисплазията при пациенти с ХВЧЗ [427]. Статия, публикувана през 2006 година, или време, когато се използват все още термините DALMs, ALMs и плоска дисплазия, установява 29 (4.2%) пациенти с ХВЧЗ и колоректална дисплазия от общо 692 пациенти с ХВЧЗ за среден период на проследяване от 14 години [427]. Тази честота на дисплазията е по-ниска от установената в дисертационния труд от 7.02%.

В проведения ретроспективен анализ в докторантската разработка се установява, че пациентите с УК сигнификатно по-често се диагностицират с дисплазия спрямо тези с БК. Сред 293 пациенти с УК се откриват 27 болни (9.22%) с колоректална дисплазия. От друга страна, се установяват едва 6 (3.57%) пациенти с БК с дебелочревно засягане и дисплазия от общо 168 с БК. В този ред на мисли се открива, че БК се асоциира с 66% по-малка вероятност за колоректална дисплазия спрямо тези с УК. Проведеният в дисертационния труд статистически анализ определя, че влиянието на фактора пол за развитието на дисплазия показва гранична сигнификантност, но мъжете следва да се асоциират с по-голяма вероятност за колоректална дисплазия. При анализиране на данните вътрегрупово само сред пациентите с ХВЧЗ със засягане на ректум и/или колон и дисплазия в унисон с гореописаните резултатите се установява, че при пациентите с ХВЧЗ и верифицирана колоректална дисплазия преобладава мъжкият пол (69.7%,

$p=0.024$ ), като превалират и болните с УК (82%,  $p<0.001$ ). Проведената бинарна логистична регресия разкрива, че по-напредналата възраст на диагностициране на ХВЧЗ се асоциира с повишен риск от колоректална дисплазия.

Според AGA скринингова ФКС за дисплазия трябва да се проведе 8-10 години след диагнозата на ХВЧЗ с дебелочревно засягане [179]. Според третата ревизия на консенсуса за УК на ЕССО скринингова ФКС трябва да се проведе 8 години след появата на симптомите [180]. Тези препоръки кореспондират напълно с получените в докторантската разработка резултати, според които средният период, изминал от диагнозата на ХВЧЗ до откриването на колоректалната дисплазия в анализирания период на проследяване, е средно 9.5 години.

ХВЧЗ се характеризират с редуване на ремисия и релапси [428]. Проведеният статистически анализ в настоящото проучване не установява асоциативна връзка между броя на релапсите с появата на колоректална дисплазия.

Псевдополипите са разгледани и в отделен анализ като самостоятелен рисков фактор за колоректална дисплазия. Наличието на псевдополипи се асоциира средно с 2.2 пъти по-висок риск за наличие на дисплазия ( $OR=2.2$  95% CI 1.1-4.5,  $p<0.05$ ). Не трябва да се забравя, че според препоръките на ЕССО от 2017 година наличието на PIPs са част от факторите, които предопределят умерен риск за развитие на КРК при УК [180]. Асоциацията между PIPs и вероятното развитие на неоплазия при пациентите с ХВЧЗ се основава на факта, че те са маркер за предхождащи продължителни и тежки епизоди на възпаление, а самото им наличие може да затрудни обективизирането на видими и потенциално ендоскопски резектабилни диспластични лезии в колона [190]. Интересен факт, който се установява, е, че 25.9% от диспластичните лезии при анализираните болни с УК и половината от тези при БК са били преценени от ендоскописта при вземането на биопсиите като псевдополипи. Това вероятно се дължи на приликите между псевдополипите и аденомите [179]. В този ред на мисли неслучайно в своите указания AGA препоръчва таргетни биопсии на съмнителни за ендоскописта псевдополипи [179].

С цел придобиване на повече познания за колоректалната дисплазията при отделните типове ХВЧЗ бяха проведени сравнителни анализи между пациентите с УК и дисплазия и тези с БК и дисплазия по редица показатели. Получи се сигнификантна разлика по отношение на възрастта на диагностициране на ХВЧЗ между тези с УК и дисплазия и тези с БК и дисплазия. При пациентите с УК и дисплазия ХВЧЗ е диагностицирано на  $49.07\pm12.940$  (mean  $\pm$  SD) възраст спрямо  $30.33\pm17.64$  (mean  $\pm$  SD) при тези с БК и дисплазия.

За да се определи дали съществуват асоциативни връзки между различни фактори с дисплазията при пациенти с УК, беше направен екзактен тест на Fisher. Осъществяването на такъв анализ за шестте пациенти с БК и дисплазия е невъзможен поради малкия им брой. Несигнификантна асоциация се демонстрира между броя на известните релапси/обострения при болните с УК до диагнозата на диспластичните лезии с това дали дисплазията е видима или невидима за ендоскописта. Екзактният тест на Fisher не показва и асоциация между броя на релапсите при болните с УК до диагнозата на диспластичните лезии със самата степен на дисплазия.

В дисертационния труд сред всичките тридесет и три пациенти с ХВЧЗ колоректалната дисплазия е преобладаващо видима (97%,  $p < 0.001$ ). Този установен от нас факт кореспондира със заключението на Rutter и съавтори [319]. В ретроспективно проучване, публикувано още през 2004 година, колективът заключава, че преобладаващо дисплазията при УК е видима за ендоскописта [319].

Оценена според модифицираната Парижка класификация, се установи, че в настоящата докторантска разработка преобладава полипоидната (63.64%) колоректална дисплазия над непалипоидната. 30.30% от установената в настоящото проучване дисплазия при пациентите с ХВЧЗ и засягане на ректум и/или колон е педункулирана (на краче), 24.24% е сесилна и преобладаващо (54.55%) от дисплазията е локализирана в левия колон.

Интересен факт е, че се установява сигнификантна асоциация между провеждането на тотална ФКС с откриването на дисплазия, което вероятно следва да затвърди необходимостта от оглед на цялото дебело черво при търсенето на дисплазия, въпреки, че преобладаващо колоректалната дисплазия е в левия колон.

От проведената бинарна логистична регресия не се установява позитивната фамилна анамнеза за КРК да е рисков фактор за развитието на колоректална дисплазия.

Консенсусът на AGA изтъква необходимостта при наличие на видима дисплазия същата да бъде охарактеризирана в зависимост от нейната големина, морфология, видимост на границите, локализация, наличие на улцерация, възможност за ендоскопска резекция, локализация в настоящо или предходно възпаление, както и какъв метод е използван за нейната визуализация [179]. Придържайки се към тези препоръки, проведеният в докторантския труд статистически анализ демонстрира сигнификантна асоциация между разположението на дисплазията в зони, които са били засягани и преди от възпалението. Преобладаващо 60.6% от установената в проведения анализ дисплазия е в зони, в които не е налично възпаление към момента, което само по себе си поставя въпроса дали възпалената мукоза не възпрепятства визуализацията на дисплазията [429].

Някои публикации изследват аденомите при пациенти с различен тип ХВЧЗ [263][249], а други анализират аденомите при пациенти само с УК [267]. Единични статии анализират едновременно аденомите и сератните полипи при пациенти с ХВЧЗ [249].

В настоящия докторантски труд аденомите съставляват най-честите диспластични лезии при пациентите с ХВЧЗ (90.91%;  $p < 0.001$ ). Успешно се детерминира и честотата на Ad, SSLs с дисплазия и TSA при УК и БК, от една страна, и според пола от друга. Установените 30 Ad при 30 пациенти с ХВЧЗ от общо 470 детерминират обща честота на Ad сред изследваната популация болни от 6.38%. Тази честота е малко по-висока от регистрираната от Lee и съавтори, които установяват аденоми при 64 (4.95%) пациенти от общо 1294 болни с ХВЧЗ и колоректално засягане [249]. От друга страна, 22 от установените в настоящото ретроспективно проучване с Ad са мъже на фона на общо 262 мъже с ХВЧЗ, което определя честота на Ad сред мъжете от 8.4%. Честотата на Ad сред жените е 3.85 % (налице са 8 жени с Ad сред общо 208 жени в цялата групата). Lee и съавтори също установяват повишена честота на Ad сред мъжете (5.43%) спрямо жените (4.43%) с ХВЧЗ и колоректално засягане [249]. Както се спомена вече в дисертационния труд пациентите с аденоми са преобладаващо мъже (73.3%), което напълно кореспондира с данните от общата популация [430].

В проведения ретроспективен анализ в дисертационния труд Ad са установени при 24 пациенти с УК от общо 293 или честотата на Ad сред пациентите с УК е 8.19%. Редица публикации определят честота на колоректалните аденоми сред болните с УК между 3 и 7.5% [261][263][431][432][433][262][434], която е по-ниска от определената от нас. По-висока от нашата честота за Ad установяват Gordillo и съавтори, като откриват 74 аденома при 47 пациенти с УК от общо 403 с УК, което детерминира честота от 11.7% [267]. От друга страна, честотата на Ad при тези с БК е 3.57% (6 пациенти с БК и Ad от общо 168). Определената в настоящата разработка честота на Ad при пациенти с БК е по-висока от установената от Ben-Norin и съавтори, които установяват 2 (2.6%) пациенти с аденоми и БК от общо 77 с БК и дебелочревно засягане [263].

В деветгодишния ретроспективен анализ се установи, че при двама (9.5%) от всички 21 пациенти с родственици за КРК е диагностицирана дисплазия в периода на проследяването. Двамата пациенти са мъже с УК с хистологично верифицирани тубуларни аденоми. В настоящото проучване бяха установени 16 (5.5%) пациенти с УК и фамилна анамнеза за КРК сред всички 293 с УК. Дисплазията при двамата пациенти с УК и позитивна фамилна анамнеза за КРК е видима, полипоидна, като аденомите са открити в ректум и сигма. Възрастта им при диагностициране на аденомите в нашия

период на проследяване е  $59.00 \pm 5.66$  (mean  $\pm$  SD) години, а средното време от диагнозата на ХВЧЗ до диагностицираните аденоми е 6.26 години.

Сред анализираниите в дисертационната разработка аденоми преобладават тези, които са хистологично верифицирани като тубуларни (70.0%;  $p=0.022$ ), което съвпада с резултатите на Gordillo и съавтори, според които тубуларните аденоми са 73% от аденомите при пациентите с УК [267].

Според проведения в дисертационния труд анализ възрастта на диагностициране на ХВЧЗ при тези с УК и аденоми е  $48.66 \pm 12.53$  (mean  $\pm$  SD), а възрастта им при диагнозата на аденома е  $57.54 \pm 13.98$ . При тези с БК и аденоми възрастта на диагностициране на ХВЧЗ е  $30.33 \pm 17.64$  (mean  $\pm$  SD), а възрастта при установяване на аденомите е  $42.83 \pm 20.41$  (mean  $\pm$  SD). Прави впечатление значително по-младата възраст на диагностициране на ХВЧЗ и аденомите в групата с БК спрямо тези с УК и аденоми. Резултатите в групата пациенти с УК и аденоми се доближават до тези, публикувани в редица статии. Lee и съавтори установяват, че възрастта на пациентите с ХВЧЗ с колоректално засягане и аденоми е  $56.4 \pm 14.3$  години [249]. Gordillo и съавтори, анализирайки аденомите при пациенти с УК, подобно на резултатите в дисертационния труд, установяват висока възраст при диагнозата на УК, възлизаща на  $46.9 \pm 14.1$  (mean  $\pm$  SD) години. Колективът счита, че няма разлика в аденомите между пациентите с УК и тези без ХВЧЗ и обяснява връзката между напредналата възраст на диагностициране на УК с диагнозата на колоректален аденом с това, че самата възраст, а не УК са рисков фактор за развитието на аденом при болни с УК [267].

80% от аденомите в настоящия дисертационен труд са разположени в зони, които са били засегнати от възпалението. Това не съответства на твърдението на някои автори, според които активираната имунна система в дебелото черво може да премахне прекурсорните аденоматозни клетки [263][264]. От друга страна, Gordillo и съавтори демонстрират, че 59% от аденомите при пациенти с УК са в зони, засегнати от УК [267]. Според Loffeld появата на аденоми при пациенти с УК може да бъде независимо от разпространението и активността на възпалението [261].

Според анализите в докторантския труд аденомите при пациентите с УК са преобладаващо разположени в ляв колон и ректум. Lee и съавтори установяват, че аденомите при всички изследвани пациенти с ХВЧЗ и колоректално засягане най-често са разположени в левия колон и в ректо-сигмоида. При изследване на локализацията на аденомите според типа на ХВЧЗ, авторите установяват отново преобладаваща левостранна локализация на аденомите при пациентите с БК и колоректално засягане,

докато при болните с УК не се установява статистически значима разлика по отношение локализацията на аденомите в левия или десния колон [249].

Двете SSLs с дисплазия при двамата пациенти от общо 470 болни определят честота от 0.43%, като и двамата болни са с УК или съответно честотата на SSLs при тях е 0.68%. Единият TSA при един болен от общо 470 детерминира честота за TSA сред цялата група пациенти от 0.21% като този пациент е с УК или честотата на TSA сред всички 293 болни с УК е 0.34%. Lee и съавтори установяват 18 пациенти с един или повече SSA/Ps и 4 пациенти с един или повече TSAs и детерминират честота сред всички пациенти с ХВЧЗ и колоректално засягане по-висока от нашата и възлизаща на 1.39% за SSA/Ps (18 от 1294 пациенти), като тази за TSAs от 0.31% (4 от 1294 пациенти) е близка до детерминираната в дисертационния труд [249]. Честотата на SSLs сред мъжете е 0.38% (налице е 1 мъж с SSL от общо 262 мъже), а при жените е 0.48% (1 жена с SSL сред общо 208 жени). От друга страна, честотата на TSA сред жените е 0.48% (установена 1 жена с TSA при общо 208 жени). Lee и съавтори определят честота от 1.06% за SSA/Ps сред мъжете и 1.74% сред жените с ХВЧЗ и колоректално засягане [249]. Колективът определя честота на TSA сред жените от 0.48% [249], което напълно съответства на нашите данни.

В настоящия дисертационен труд са открити 2 SSLs при двама пациенти с УК (1 мъж и 1 жена). Средната възраст на диагностициране на SSLs при двамата пациенти е  $44 \pm 5.6$  (mean  $\pm$  SD) години, като при единия лезията е в десния колон, а при другия е в ректум. Lee и съавтори установяват средна възраст на тези с ХВЧЗ и колоректално засягане и открит SSA/P от  $55.3 \pm 13.4$  (mean  $\pm$  SD), като SSA/Ps са по-често локализиращи в десния колон [249]. В общата популация SSL са предимно разположени в десния колон [435]. Yang и съавтори изследват 36 сератни лезии при 28 пациенти с ХВЧЗ. Средната възраст при пациентите е 50.7 години, като 57% са с УК и 54% са жени. При тези със SSA/Ps средната възраст е 55.2 години, продължителността на ХВЧЗ е 12.7 години, като 10 от всички 11 SSA/Ps са преценени като полипоидни и 7 са локализиращи в десния колон [272]. В настоящия докторантски анализ едната SSL е оценена като полипоидна, а другата като неполипоидна според модифицираната Парижка класификация, като средното време от диагнозата на УК до установените в Клиниката SSLs е 3.09 години. Jackson и съавтори анализират 147 сератни полипа при 134 пациенти с ХВЧЗ. При 25 пациенти с ХВЧЗ колективът установява 30 SSPs (27 SSP и 3 SSP с дисплазия).  $55.9 \pm 10.9$  (mean  $\pm$  SD) години е възрастта на тези с SSA/Ps като 48% от тях са мъже, 65% са бивши пушачи и преобладаващо SSA/Ps са локализиращи в десния колон. Давността на ХВЧЗ е  $10.6 \pm 9.6$  (mean  $\pm$  SD) до откриването на SSP [274].

Сред анализираниите от нас болни с ХВЧЗ и засягане на колон и/или ректум е открит само един TSA. Редица автори откриват ниска честота на TSAs сред пациентите с ХВЧЗ [273][249]. Пациентът с TSA, установен в настоящия дисертационен труд, е жена на 76 години с УК, като лезията е разположена в ректум. TSAs в общата популация са най-често локализиращи в левия колон [435]. Lee и съавтори установяват 4 пациенти (75% жени) с TSA, като средната им възраст е  $56.3 \pm 19.1$  (mean  $\pm$  SD) и разделението на TSAs е поравно в левия и десния колон [249].

В систематично ревю и мета-анализ, публикуван 2020 година, се определя глобална честотата на колоректалните аденоми от 23.9% [436]. Степента на откриване на аденоми (ADR) в общата популация трябва да е  $\geq 25\%$  (за мъже  $\geq 30\%$ , за жени  $\geq 20\%$ ) при провеждане на скринингова ФКС [291]. Според Dekker и съавтори честотата на детекция на дисплазия при проследяващи ФКС при пациенти с дългогодишно ХВЧЗ трябва да е повече от 8% [437]. Метаанализ, публикуван през 2021 година, установява обща честота за детекция на сератните лезии при пациенти от общата популация с умерен риск от 19.0%, за SSPs от 2.5% и за TSAs от 0.3% [438]. Интересен факт е, че установената от нас честота за Ad, SSLs и TSAs при пациенти с ХВЧЗ и засягане на ректум и/или колон е по-ниска от тази в общата популация. Редица авторски колективи демонстрират по-ниска честота на Ad сред пациенти с ХВЧЗ спрямо контроли [263][262]. Dixon и съавтори сравняват честотата на аденоми в левия колон при пациенти с ХВЧЗ на възраст 55–64 години с контролна група. Те установяват дистални аденоми при трима пациенти с УК от общо 106 болни с ХВЧЗ спрямо 67 от общо 749 контроли (2.8% срещу 8.9%  $p=0.03$ ). Ниската честота на аденоми в левия колон затвърждава според авторите вероятните механизми за канцерогенезата при ХВЧЗ, различни от последователността „аденом-карцином“ [262]. Ben-Horin и съавтори откриват 13 (6.3%) пациенти с УК и аденоми сред 206 пациенти с УК. Колективът регистрира по-ниска честота на левостранните аденоми при болни с УК в сравнение с контролната група ( $P=0.005$ ). От друга страна, не установяват разлика в честотата на десностранный аденоми при пациенти с ограничено възпаление до левия колон спрямо контролите ( $p=0.9$ ). Колективът не установява разлика между честотата на аденоми при БК с тънкочревна локализация спрямо контролната група, докато при тези със засягане на колона тя е по-ниска от контролите. Казано по друг начин, авторите заключават, че БК с дебелочревно засягане се асоциира с нисък риск от аденоми [263]. Съществуват редица потенциални причини, които могат да обяснят по-ниската честота на аденоми сред пациентите с ХВЧЗ [263][429][264]. Една от възможните причини, която беше спомената по-рано е, че

именно възпалената лигавица може да затрудни отдиференцирането на аденоматозните полипи [429]. Не трябва да се пренебрегва и потенциалната възможност активираната имунна система с повишения брой интраепителни лимфоцити в колона да елиминират аденоматозните прекурсорни клетки [263][264]. Така например според европейските препоръки за микроскопски колит (МК) не се налага проследяваща програма за КРК при пациенти с МК, като пациенти с тази болестна единица дори се асоциират с по-нисък риск от КРК и аденом спрямо контролите [439].

Протективният ефект на месалазина срещу формацията на аденоматозни полипи при пациенти с ХВЧЗ е също обсъждана причина [432]. В рандомизирано двойно сляпо плацебо контролирано проучване, Terdiman проследяват ефекта на balsalazide върху малките полипи в ректосигмоида. Те не установяват сигнификантна редукция в средните размери на най-големите полипи, както и не отчитат редукция в броя на полипите спрямо плацебо групата [265]. При сравняване на пациентите с дисплазия и тези без дисплазия не се установи разлика между двете групи по отношение на приема, общата давност и начин на употребата на 5-ASA. Съответно проведената бинарна логистична регресия не демонстрира сигнификантна връзка между приема, общата давност и начин на употребата на 5-ASA с наличието на колоректална дисплазия. При вътрегруповото провеждане на статистически анализ само при тези с дисплазия екзактният тест на Fisher не установи асоциация между продължителността на приема на 5-ASA със степента на дисплазията. Съвсем очаквано се получи сигнификантно по-често, че пациентите с УК и дисплазия се лекуват с 5-ASA спрямо тези с БК и дисплазия. Този резултат следва и самите последни препоръки на ECCO от 2022 година, месалазинът, прилаган под различни форми в зависимост от екстензията на заболяването, е един от основните медикаменти при болни с УК [184]. От друга страна, в своите препоръки ECCO се изказва срещу употребата на месалазин за индукция на ремисия при пациенти с БК [368]. Несигнификантна разлика се отчете по отношение на общата давност на употребата на 5-ASA между тези с УК и дисплазия и тези с БК и дисплазия. Единични са статиите, които съобщават и анализират приема на 5-ASA при пациенти с ХВЧЗ и Ад [263][267][262]. Dixon и съавтори установяват трима пациенти с УК и аденоми сред общо 106 пациенти с УК. При единия пациент с УК тубуловилиозният аденом е установен при поставянето на диагнозата ХВЧЗ и е стартиран прием на 5-ASA, а останалите двама са с четири и петнадесет годишна давност на УК, като приема на 5-ASA при тях е стартиран след поставянето на диагнозата ХВЧЗ [262]. Ven-Horin и съавтори също демонстрират, че приема на 5-ASA не се асоциира с редуциран риск от аденоми при пациенти с БК

[263]. Gordillo и съавтори, анализирайки 74 аденома при 47 пациенти с УК от общо 403 с УК, не установяват връзка между приема на 5-ASA и тиопурины с колоректалните аденоми [267]. В проведения от нас анализ не открихме сигнификантна разлика в продължителността на приема на AZA между тези с дисплазия и тези без дисплазия. Всъщност при анализирания от нас пациенти с ХВЧЗ често се налага прием на различни групи медикаменти в комбинация. Затова сравняването на употребата на медикаменти поотделно не е достатъчно между пациентите с ХВЧЗ и колоректална дисплазия и тези без доказана дисплазия в нашия период на проследяване. За целта в настоящия дисертационен труд искахме да сравним профилите на употребата на медикаменти между тези с дисплазия и тези без дисплазия и да определим дали те са съществено различни и ако се различават, то по приема на кои медикаменти тази разлика е най-съществена. След предварително селективно изключване на болните с една хоспитализация, при която е поставена диагнозата ХВЧЗ, както и след премахване на болните с диагностициран КРК в деветгодишния анализиран период се проведе множествен кореспондентен анализ (MCA, Multiple Correspondence Analysis, библиотека *FactoMiner* в Rstudio). Не се вижда ясно разделение между терапевтичните профили на пациентите с и без дисплазия. Голяма част от пациентите имат сходни/идентични профили откъм терапия. Интересен факт, който се установи, че от всички изследвани лекарства, разгледани поотделно, само експозицията към аспирин и/или НСПВС и статините показват сигнификантна асоциация с наличието на дисплазия. Приемът на аспирин/и или НСПВС се асоциира с петорно завишен риск за дисплазия, а на статини се асоциира с най-висок риск средно около 13 пъти. Въпреки че не сме определили давността на приема на тези медикаменти при пациентите, считаме, че този резултат е вследствие на факта, че дисплазията и в частност аденомите, които преобладават в нашата група, се откриват преобладаващо при пациенти с напреднала възраст с придружаващи заболявания. При анализирания от нас пациенти с ХВЧЗ и колоректална дисплазия, които приемат статини, колоректалната дисплазия е открита на средна възраст  $64.83 \pm 5.15$  (mean  $\pm$  SD). От друга страна, при пациентите, съобщили за експозиция към аспирин и/или НСПВС, колоректалната дисплазия е открита, когато са на  $69 \pm 9.8$  (mean  $\pm$  SD).

### 7.1.3 КРК при пациенти с ХВЧЗ и засягане на ректум и/или колон.

Настоящият дисертационен труд представлява едно от най-обширните изследвания за развитието на КРК сред пациентите с ХВЧЗ и засягане на ректум и/или колон в България. Редица български автори, позовавайки се и обобщавайки медицинските данни,

дискутират възможността за развитие на КРК при болни с ХВЧЗ [I][II][III][VI][VII][VIII][IX]. Единични колективи от България описват под формата на клиничен случай наличието на КРК при пациенти с УК [IV][V]. По наши данни най-голямото проучване, изследващо развитието на рак на дебелото черво при пациенти с УК в България, е проведено от Кадиян и съавтори, осъществено в гастроентерологичния диспансер на Катедрата по гастроентерология при Научен институт по гастроентерология [I]. Статията е публикувана през 1991 година и представлява голямо ретроспективно проучване, изследващо честотата на КРК при болни с УК. Колективът проследява 403 болни с УК (207 жени и 196 мъже) за периода 1971-1989 година, като ендоскопски и оперативно се потвърждава КРК при 10 от тях (2.5%) [I]. Наличието на това голямо изследване в България, макар и едноцентрично, ни задължава да го използваме като отправна точка за сравняване неговите резултати с тези в настоящия дисертационен труд. През периода 01.01.2012 - 31.12.2020 година са диагностицирани в Клиника по Гастроентерология на УМБАЛ “Царица-Йоанна”- ИСУЛ четири КРК при четирима пациенти сред анализираниите 470 хоспитализирани болни с ХВЧЗ. Това определя честота на КРК от 0.85% в нашата кохорта от пациенти. В редица по-стари проучвания честотата на КРК сред пациенти с ХВЧЗ варира в широки граници от 0.6% до 17% [15][16][17][18][19][20][21][22][24]. Katsanos и съавтори установяват КРК при 9 (при 1 с БК и при 8 с УК) от общо 681 пациента с ХВЧЗ, което детерминира честота на КРК от 1.3% [32], която е по-висока от определената в нашия анализ.

Резултатите от настоящото проучване разкриват, че КРК е установен при трима болни с УК (1 мъж и 2 жени) и при един мъж с БК. Така детерминираната честота на КРК сред всички 293 пациенти с УК е 1.02%, а сред всички 168 с БК е 0.6%. Gordillo и съавтори установяват КРК при трима болни с УК и детерминират честота на КРК сред УК от 0.7% [267] или по-ниска от определената от нас сред пациентите с УК. В австралийско проучване, публикувано 2014 година, Selinger и съавтори установяват 24 (4.76%) пациенти с КРК от 504 болни с УК [39], което значително надвишава детерминираната от нас честота за КРК при УК. Систематичното ревю и мета-анализ от 2017 година, установява 293 пациента с КРК сред общо 31 287 болни с УК от Азия [34], като по-този начин се определя честота на КРК сред тези с УК малко по-ниска от тази в настоящия дисертационен труд. В ретроспективно моноцентрично проучване при 642 пациента с УК Zhang и съавтори установяват 4 колит-асоциирани КРК, което определя риск от 0.64% [42]. По-ниска спрямо нашата честота за КРК сред пациенти с УК, възлизаща на 0.37%, е определена в национално популационно проучване в Южна Корея [43]. От

друга страна, определената от нас честота за КРК сред пациентите с УК е значително по-ниска от установената от Кадиян и съавтори, възлизаща на 2.5% [I]. Анализираният от нас ретроспективен период обхваща 2012-2020 година или време, в което се употребяват ендоскопи с висока разделителна способност (HD-WLE) и се бележи известен напредък в терапията на ХВЧЗ. Данните, публикувани от Кадиян и съавтори, обхващат времеви диапазон 1971 - 1989 година, така като потенциални причини за редуцираната честота на КРК при УК в анализирания от нас период може да са подобрението в лечението и ендоскопското проследяване при тези болни [440].

В публикацията на Кадиян и съавтори средната възраст на жените с УК и КРК е 35.6, а на мъжете 40.2 [I]. Eaden и съвтори в мета-анализ, публикуван през 2001 година, установяват, че средната възраст на диагностициране на КРК при пациенти с УК е 43.2 години [33]. Нашите резултати показват възраст на диагностициране на КРК при тези с УК от  $52 \pm 14.731$  (mean  $\pm$  SD) години, а КРК при пациента с БК е установен, когато е бил на 59 годишна възраст. 54.5 години е средната възраст на диагностициране на КРК при пациентите с УК в публикация на Zhang и съавтори [42], което се доближава до нашите резултати. 56.8 години е средната възраст на диагностициране на КРК сред пациентите с УК в проучване на Watanabe и съавтори [231], а  $49.6 \pm 14.3$  е средната възраст на диагностициране на КРК сред пациенти с УК според Kim и съавтори [43]. В дисертационния труд по-високата възраст на диагностициране на КРК при болните с УК спрямо резултатите, демонстрирани от Кадиян и съавтори, теоритично отново е възможно да са в контекста на подобреното проследяване и лечение на ХВЧЗ в нашия изследван времеви период.

В настоящия дисертационен труд 50% от тези ХВЧЗ и КРК са жени, като по този начин не се установява превес на единия пол над другия. В противовес на нашите резултати редица публикации установяват повишен риск за КРК сред мъжете с ХВЧЗ спрямо жените [37][175][176][27][174].

24.24 години е средното времето, изминало от диагнозата на ХВЧЗ до откриването на КРК в нашата Клиника по Гастроентерология. От друга страна, давността на УК при тримата пациенти с КРК е средно 21.89 години. Полученият от нас времеви период при пациентите с УК значително надвишава средната продължителност на УК от 12.4 години до диагностициране на КРК, упомената в статията на Кадиян и съавтори [I]. Ranjha и съавтори установяват 20 пациенти с асоцииран с УК КРК, като средното време от диагнозата на ХВЧЗ до КРК е 17.5 години [151]. Kim и съавтори детерминират средна давност от появата на симптомите на УК до диагнозата на КРК от 11.5 години [43], а в

мета-анализ Eaden и съавтори получават средна давност на УК от 16.3 години до колоректалната неоплазия [33].

При тези с УК и КРК, възрастта на диагностициране на ХВЧЗ е  $30.67 \pm 19.757$  (mean  $\pm$ SD) години. При пациента с БК и КРК, ХВЧЗ е диагностицирано, когато е на 28 години. В ретроспективното проучване на Кадиян и съавтори при десетте пациенти с УК и КРК, ХВЧЗ е установено при 4 от тях до 20 години, при 3- до 30 години, при двама до 40 и при един на 43 години [I]. Jess и съавтори установяват повишение на RR от КРК, когато пациентите са диагностицирани с УК във възрастовия диапазон 0-19 (RR, 43.8; 95% CI, 27.2–70.7) или 20-39 годишна възраст (RR, 2.65; 95% CI, 1.97–3.56). Същият колектив не установява сигнификантно повишение на риска от КРК при пациенти, диагностицирани с БК между 20-39 годишна възраст [178].

Малкият брой пациенти с КРК в нашата кохорта от болни с ХВЧЗ и засягане на ректум и/или колон не позволява чрез статистически методи да се установят рисковите фактори за КРК, както и да се детерминират различията между тези с тази доказана дебелочревна неоплазия от тези без съпътстваща такава.

Разпространението на УК е част от факторите, които обуславят степента за риск от КРК при пациентите с УК [180]. В настоящия дисертационен труд двама от пациентите с УК и КРК имат разпространен колит, а при един е левостранен според Монреалската класификация. При десетте болни с УК и КРК, анализирани от Кадиян и съавтори, 60% са със засягане на цялото черво [I]. Olén и съавтори откриват повишен риск за КРК при болни с разпространен УК, но не и при такива с левостранен или с проктит [187].

50% от тези с ХВЧЗ и КРК в нашия анализ са активни пушачи. От друга страна, двама от тези с УК и КРК или 66.7% са съобщили за активно тютюнопушене. Тютюнопушенето представлява своеобразен рисков фактор за развитието на КРК в общата популация [223]. De Campos Silva и съавтори описват активното тютюнопушене като основен рисков фактор за развитието на КРК при пациенти с УК [224].

Получените от нас резултати разкриват, че при 21 (4.5%) пациенти с ХВЧЗ от всички анализирани са налице анамнестични данни за родственици с КРК. 14 от тези с позитивна фамилна анамнеза за КРК имат FDR с КРК и 7 имат SDR с КРК. Не се установи сигнификантна разлика между пациентите с УК и БК по отношението на положителната фамилна анамнеза за КРК ( $p=0.423$ ). При нито един от изследваните пациенти с ХВЧЗ и КРК не е налице фамилна анамнеза за родственик с КРК. Ниска честота за позитивна фамилна анамнеза за КРК установяват и Neri и съавтори, които анализират 56 пациенти с ХВЧЗ и КРК [441]. Нашите резултати са в противовес с данните от световната

литература, тъй като редица авторски колективи демонстрират повишения риск от КРК сред пациенти с ХВЧЗ и налична позитивна анамнеза за родственици с КРК [27][216][217].

При един от пациентите с УК и КРК, включени в нашия ретроспективен анализ, неоплазията е разположена в областта на анастомозата от проведена в миналото лява хемиколектомия с Т-Л трансверзо-сигмо анастомоза по повод на G2 аденокарцином, установен в друго лечебно заведение. При останалите двама пациенти с УК, карциномите са разположени в ректум и колон асценденс или в зони, които са били засягани от възпалението. При този с БК КРК е локализиран в цекум. Малкият брой пациенти, наличните обстоятелства и хетерогенното разположение на КРК при анализиранияте от нас пациенти с УК ни затрудняват да направим съпоставка с данните от статията на Кадиян и съавтори. Последният колектив установява, че 80% от КРК при пациентите с УК са локализирани в левия колон (при един на лиеналната флексура; при двама в колон десценденс; при трима в сигмата и при двама в ректум) [1].

В ретроспективния анализ на Кадиян и съавтори значително преобладават умерено до недиференцираните аденокарциноми [1]. В ретроспективния анализ от дисертационния труд 50% от КРК са верифицирани като G2, при един е добре диференциран и при един недиференциран. Renz и съавтори установяват сигнификантно по-голям дял на G3–4 на КРК сред пациентите с ХВЧЗ спрямо тези без съпътстващо ХВЧЗ [235]. Според Taylor и съавтори при пациентите с ХВЧЗ КРК е статистически значимо по-често ниско диференциран спрямо спорадичния КРК [232].

В настоящия дисертационен труд при пациентите с УК един от КРК е определен хистоморфологично като типичен аденокарцином, а останалите два са муцинозни аденокарциноми. При пациента с БК аденокарциномът е отчасти с муцинозен характер. Според Watanabe и съавтори колит-асоциираният КРК при пациенти с УК е по-често муцинозен или пръстен с камък спрямо спорадичния КРК [231]. Vetter и съавтори в ретроспективно проучване установяват, че при пациентите с БК колит-асоциираният КРК е сигнификантно по-често верифициран като муцинозен или пръстен с камък спрямо тези с УК [236].

При трима от анализиранияте пациенти с ХВЧЗ и КРК в докторантската разработка е известно стадирането на КРК. При един от пациентите КРК е във втори стадий, а при двама в трети (един от тях е с БК). Противоречиви са данните за стадия на диагностициране на КРК при ХВЧЗ и тези без съпътстващо такова [232][230][234]. От

друга страна, повечето данни установяват по-напреднал стадий на диагностициране на КРК при пациенти с БК спрямо тези с УК [236][237].

При всички представени от нас пациенти с ХВЧЗ и КРК операциите са били в планов порядък. Тези резултати кореспондират с данните на Кадиян и съавтори, при които 8 от десетте пациенти с УК и КРК са оперирани планоно [1]. Това е в противовес с други данни, според които пациентите с ХВЧЗ и КРК по-често се оперират по спешност спрямо тези със спорадичен КРК [238]. При всички пациенти с ХВЧЗ и КРК в настоящия дисертационен труд са постигнати чисти резекционни линии след оперативното лечение. Това противоречи на данните на Taylor и съавтори, които установяват сигнификантно по-често позитивни резекционни линии при болните с ХВЧЗ и КРК спрямо тези с КРК без съпътстващ БК или УК [232].

5-ASA или месалазинът е структурен аналог на аспирин [366], но за разлика от него е безопасен за употреба, не се асоциира с тежки странични ефекти и не проявява токсичност върху гастроинтестиналния тракт [90][367]. Аспиринът има потенциала да редуцира честота на възникване на КРК и дебелочревни аденоми [81][82]. Изключително противоречиви са резултатите по отношение на химиопрофилактичния ефект на 5-ASA срещу развитието на КРК при пациенти с ХВЧЗ [382]. Докато едни проучвания отчитат потенциален протективен ефект от приема на 5-ASA за развитието на КРК при пациенти с ХВЧЗ [383][384][385], други не доказват химиопрофилактичния ефект на 5-ASA [191][386]. В нашата група от пациенти с ХВЧЗ и КРК всички са употребявали перорално 5-ASA за общ период повече от пет години преди диагнозата на неоплазията на колона. Това ни кара да подлагаме под съмнения потенциалния химиопрофилактичен ефект на 5-ASA срещу развитието на КРК. От друга страна, двама от тези с ХВЧЗ и КРК са употребявали имуномодулятор AZA, като само при един от тях периодът е малко по-дълъг или между 1 и 5 години. Данните за протективните способности на тиопурините срещу появата на КРК при болните с ХВЧЗ са оскъдни и противоречиви [363]. Докато едни демонстрират химиопрофилактичния ефект на тиопурините [388], други я отхвърлят [363][389]. При нито един от анализирания от нас пациенти с ХВЧЗ и КРК не се е наложило приложение на биологична терапия преди диагностициране на дебелочревната неоплазия. Нито един от тези пациенти с ХВЧЗ не е съобщил за експозиция към статини, UDCA, фолиева киселина и давностна употреба на аспирин и/или НСПВС преди диагнозата на КРК. Двама от тях са лекувани с кортикостероиди със системно действие преди диагнозата на КРК.

При трима от пациентите, изследвани в дисертационния труд, е известна датата на последната проведена ФКС преди диагностицирането на КРК. Взе се предвид това последно ендоскопско изследване, при което е имало възможността да се огледат участъците, в които ще се развие бъдещият карцином. Средният период, изминал от провеждането на тези ФКС до диагнозата на КРК в нашия период на проследяване, е 4.92 години, което разкрива краткия период на развитието на КРК при тези пациенти.

#### **7.1.4 ПСХ като рисков фактор за дисплазия и КРК при пациенти с ХВЧЗ и засягане на ректум и/или колон**

ПСХ представлява екстраинтестинална проява на ХВЧЗ, която може да резултира до чернодробна цироза и злокачествено заболяване. Това идиопатично състояние се характеризира с възпаление и фиброза на интрахепаталните и екстрахепаталните жлъчни пътища [442][443][444]. Повишеният риск от колоректална неоплазия (дисплазия/КРК) е добре известен факт при пациентите с ХВЧЗ и ПСХ [198]. Сред анализиранияте 470 пациенти с ХВЧЗ и засягане на ректум и/или колон установихме 14 (2.98%) болни със съпътстващ ПСХ. Детерминираната от нас честота на ПСХ в анализирания кохорта от пациенти е по-висока от тази, съобщена в мета-анализ и възлизаща на 2.16% [443]. Трябва да се вземе предвид фактът, че в този мета-анализ не се анализират само пациенти с ХВЧЗ и колоректално засягане [443]. Сред общо 293 болни с УК са установени 11 с ПСХ, което определя честота на ПСХ сред пациентите с УК от 3.75%, а сред пациентите с БК честотата на ПСХ е 1.79% (3 с ПСХ и БК при общо 168). Тези стойности отново са по-високи от съобщените от Barberio и съавтори в мета-анализа, публикуван през 2021 година [443]. Колективът установява обща честота на ПСХ сред пациентите с УК от 2.47% и 0.96% сред тези с БК [443]. В дисертационния труд е определена и честотата на ПСХ според пола. Честотата на ПСХ сред женския пол е 2.88% (6 жени с ПСХ при общо 208), а тази при мъжкия пол е 3.05% (8 мъже с ПСХ при общо 262). По-високата честота на ПСХ сред мъжете кореспондира с данните на Barberio и съавтори [443]. Сред включените пациенти с УК и ПСХ преобладават тези с разпространен колит (81.1%), като няма нито един пациент само с проктит и съпътстващ ПСХ. При тримата пациенти с БК и ПСХ двама (66.7%) са с илео-колична локализация. Сходни данни са демонстрирани и в мета-анализа на Barberio и съавтори [443].

С термина „backwash“ илеит (BWI) се обозначава разпространението на възпалителния процес в терминалния илеум при пациенти с УК. Увреждането на илео-цекалната клапа в контекста на продължителен тежко протичащ панколит с последващо ретроградно

преминаване на дебелочревно съдържимо в терминалния илеум и възникване на възпаление вероятно стои в основата на появата на BWI [218][219][220]. Neuschen и съавтори след проведени проктоколектонии при болни с УК, установяват сигнификантно по-често КРК при болните с панколит и BWI спрямо тези с панколит без BWI и тези с левостранен колит ( $P < 0.001$ ) [221]. Сигнификантна връзка между наличието на „backwash“ илеит и развитието на КРК е установена от Rutter и съавтори [182]. Между 5.0% - 42.9% (средно 16.7%) варира честотата на BWI при пациентите с УК и ПСХ [445]. Сред установените в настоящото проучване болни с УК и съпътстващ ПСХ са налице трима (27.27%) с разпространен колит и „backwash“ илеит. При нито един от тях не се е регистрирало дисплазия или КРК в рамките на деветгодишния период на проследяване.

Пациентите с ХВЧЗ и ПСХ се асоциират с по-голям риск за колоректална неоплазия в сравнение с тези с ХВЧЗ без съпътстващ ПСХ [198]. При стратифициране на риска според типа на ХВЧЗ се установява, че наличието на ПСХ е предпоставка за повишен риск от неоплазия при пациентите с УК, като несигнификантна е тази зависимост при пациентите с БК [198]. В настоящето ретроспективно проучване сред пациентите с ХВЧЗ и ПСХ са установени двама пациенти с УК (1 жена; 1 мъж) със съпътстващ ПСХ, при които са диагностицирани един тубуларен и един тубуловилиозен аденом. ПСХ е установен и при двата болни след диагностициране на УК. Дисплазията при тях е видима и е локализирана в левия колон. Възможността да се детерминира времето, в което пациентите с ХВЧЗ и ПСХ имат повишен риск от развитието на неоплазия, ще спомогне в този времеви период да се провежда при тях интензивно ендоскопско проследяване [198]. При установените в ретроспективния анализ пациенти с УК и ПСХ средното време от диагнозата на ХВЧЗ до установяването на колоректалната дисплазията в деветгодишния период на проследяване е средно 10.7 години, а средното време от поставянето на диагнозата ПСХ до откриването на дисплазията е 5.69 години или  $2077.50 \pm 1919.795$  (Mean $\pm$ SD) дни. Средната възраст при диагностициране на аденомите при двамата пациенти е  $67.00 \pm 1.41$  (Mean $\pm$ SD) години. При нито един пациент с ХВЧЗ и ПСХ не е диагностициран КРК в периода 01.01.2012 - 31.12.2022 в Клиниката. При един пациент с УК и ПСХ са налице анамнестични данни за диагностициран КРК преди нашия период на проследяване. Този пациент е с установено ХВЧЗ на 46 - годишна възраст, като шест години след поставяне на диагнозата ХВЧЗ, когато болният е на 52 - годишна възраст, хистологично е верифициран карцином на сигмата. Неоплазията е стадирана като T3N2M0 или стадий III.

Трима (21.4%) от всички пациенти с ПСХ, анализирани в настоящото проучване, са развили чернодробна цироза.

#### **7.1.5 Фиброколоноскопиите като златен стандарт за откриване на дисплазия и КРК при ХВЧЗ**

При пациентите от общата популация без съпътстващо ХВЧЗ ясно са детерминирани показателите, при спазването на които може да се гарантира качествено провеждане на ФКС [291]. Според препоръките на ASGE, публикувани през 2015 година, е необходимо да се постигне  $\geq 90\%$  интубации на цекума при стандартни ФКС и  $\geq 95\%$  при скринингова такава [291]. Установена е асоциация между висока честота на интервалните проксимални дебелочревни карциноми с ниската честота на цекална интубация [446]. Иасуси и съавтори са едни от малкото, които дискутират качествените показатели за оптимално ендоскопско проследяване при пациенти с ХВЧЗ [292]. В статията, публикувана през 2019 година, колективът счита като правилно при провеждането на проследяваща ендоскопия при ХВЧЗ ендоскопистът да се опита да достигне същата честота на интубация на цекума като при скрининговата ФКС в общата популация [292].

Златен стандарт за скрининг за КРК е колоноскопията [447]. Ендоскопията е от основно значение за диагнозата на ХВЧЗ и оценка на разпространението и активността на заболяването [293]. За целите на дисертационния труд са анализирани всички достъпни 1400 ендоскопски протокола на включените в анализа 470 пациенти с ХВЧЗ. За по-точна преценка и с цел избягване на статистически отклонения анализите продължават само с ендоскопските протоколи на пациентите с ХВЧЗ, при които колонът и ректумът са съхранени (неотстранени/нерезецирани оперативно). При 90.64% от включените 470 пациенти с ХВЧЗ и засягане на ректум и/или колон не са провеждани резекции на ректум и колон. При тези болни са проучени 1262 ендоскопски протокола, от които малко над половината от тях са тотални или 54.44%, като прави впечатление, че голям процент 23.61% са с достигане донякъде в сигмата. От анализираните 813 ендоскопски изследвания при 284 пациенти с УК по-малко от половината, или 42.93%, са тотални ФКС, като 30.50% са с проникване донякъде в сигмата. От друга страна, при 133 пациенти с БК без резекции на ректум и колон са анализирани 427 ендоскопски протокола, като прави впечатление големият дял на тоталните ФКС, възлизащ на 75.18%. Сигнификантно 1.9 пъти по-често пациентите с БК получават тотална ФКС спрямо тези с УК. Оскъдни са данните по отношение на факторите, които влияят върху провеждането

на ФКС при пациентите с ХВЧЗ. Terheggen и съавтори в своето едноцентрово проучване разглеждат безопасността, приложимостта и поносимостта на илеоколоноскопии при пациенти с ХВЧЗ [293]. Като завършена колоноскопия те дефинират тази, при която е интубиран терминалният илеум. Сред проведените 558 ендоскопии 94.6% са определени като завършени. Останалите 4.7% се дължат на непреодолими стриктури и неадекватна подготовка, като делът на умишлено прекратените ендоскопски изследвания е едва 0.7% [293]. Екипът детерминира честота от 93.9% на завършените колоноскопии при пациентите с БК и 94.9% при тези с УК, като не е установена статистически значима разлика в честотата на илеоколоноскопии между двата типа ХВЧЗ [293]. Определените честоти на завършени ФКС при БК и УК в това проучване са независими от активността на ХВЧЗ [293] и надвишават определените в настоящия дисертационен труд тотални ФКС. В статията на Terheggen и съавтори трябва да се отбележи, че са включени и пациенти, при които са провеждани дебелочревни операции [293]. В друго проучване, публикувано през 1994 година, Carbonnel и съавтори описват честота на илеоколоноскопии от 39% при тези с тежък и 64% при тези с умерено тежък УК [448]. В публикацията е описана честота от 74% на илеоколоноскопии при пациенти с тежък УК [449].

Интересна зависимост, която се установи в нашето проучване, е, че с всяка извършена ФКС при пациентите с УК вероятността за провеждане на тотална ФКС се увеличава 1.4 пъти,  $OR=1.4$ , като предсказаните от модела вероятности имат средна стойност 71.5%. Трудно е да се даде еднозначно обяснение на този резултат, но вероятно след определен брой ендоскопии за оценка тежестта и екстензията на възпалението при пациенти с УК се създава възможност и необходимост от оглед на цялото дебело черво.

#### **7.1.6 Диагноза на КРК преди диагностицирането на ХВЧЗ**

При ретроспективната извадка и анализ на данните на всички пациенти с ХВЧЗ, преминали през Клиниката по гастроентерология за деветгодишния период на проследяване, са установени пет пациенти (3 жени; 2 мъже), при които е установен КРК преди диагнозата на ХВЧЗ. Възрастта им при установяването на КРК е  $53.20 \pm 12.194$  (mean  $\pm$  SD) години. Една от пациентките има позитивна фамилна анамнеза за роднина с КРК. При един от болните карциномът е локализиран в ректум (20%), при двама е в ляв колон (40%) и при двама е в десен колон (40%). След среден период от 11.47 години след диагнозата на КРК, когато петте пациенти са на  $64.60 \pm 10.877$  (mean  $\pm$  SD) годишна възраст, е поставена при всички диагнозата БК.

Апендектомията представлява своеобразен рисков фактор за развитието на БК [450], но доколкото ни е известно липсват публикации, които да описват асоциацията между хирургичното лечение по повод на КРК с последващо развитие на БК. Според мета-анализ, публикуван 2008 година, рискът от поява на БК след отстраняване на апендикса е значително повишен през първата година след операцията (рискът се увеличава седем пъти), остава повишен 1-4 години след интервенцията (RR 1.99, 95% CI 1.66– 2.38), а след 5 години рискът става статистически незначим [450]. Andersson и съавтори установяват, че рискът за БК остава висок дори 10 години след апендектомията [451]. В нашата група от пет пациенти диагнозата на БК е поставена след среден период от повече от 11 години след установяването на КРК. Налице са и данни за развитието на БК на пауча след проведени тотална колектомия с илео пауч-анална анастомоза (ИРАА) при пациенти с рефрактерен УК [452]. Не могат да се отхвърлят и вероятни исхемични причини, които да стоят в основата на развитието на БК [453] при нашите пациенти, оперирани по повод на КРК. Възможността оперирани пациенти за КРК да развият на по-късен етап ХВЧЗ е рядкост и следва тези пациенти да бъдат по-задълбочено изследвани.

Отчетени са основни лимитации при настоящото ретроспективно проучване:

- Проучването е ретроспективно – анализират се медицински данни, отразяващи труда на голям брой лекари от Клиника по гастроентерология на УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ“ за дълъг период от време. Различията в клиничния опит, заетостта и опитът в ендоскопията между отделните лекари са предпоставка за нееднородност по отношение представянето, обработването на медицинската документация и описанието на ендоскопските манипулации и находките, видени при тяхното провеждане. Индивидуалният подход и хетерогенната обстоятелственоост на отделните медицински лица по отношение снемането на анамнестичните данни и формулиране на епикретичното обсъждане не са за подценяване и създават възможност да се пропусне информация, която е важна за целите на проучването. Не трябва да се пренебрегва и фактът, че хоспитализациите на някои селектирани от нас пациенти са били преобладаващо под ръководството на един и същ лекар, което е предпоставка за допускането на системни пропуски по отношение пълнотата на медицинската документация.
- Възможно е някои лекари субективно да преценяват отразяването на определени медикаменти или събития в медицинската документация на пациента като ненужно и/или маловажно.

- Екстракцията и подбора на пациентите се основа на болничната информационна система чрез предоставените от нея опции за търсене и селектиране. Не трябва да се пренебрегва възможността за пропускане на пациент с ХВЧЗ и засягане на ректум и/или колон, който е бил хоспитализиран в Клиниката по гастроентерология за периода 01.01.2012-31.12.2020.
- Липса на контроли и/или пациенти без ХВЧЗ за сравнение.
- Обработени са всички налични ендоскопски протоколи на селектираните от нас пациенти в изследвания период, без да се подбират само скринингови/проследяващи ФКС за дисплазия и КРК. Заедно с това не сме изтъкнали и потенциалните причини, поради които не е проведена тотална ФКС като единични са протоколите, в които ендоскопистът изрично описва причините за непровеждането на тотална ФКС. Обработени са и данните от ендоскопските протоколи на проф. Пенчев, което е предпоставка за създаването на статистическо отклонение в репрезентирането на тенденциите за провеждане на ФКС при пациенти с ХВЧЗ и колоректално засягане.

## **7.2 Употребата на дигиталната платформа UR-CARE за отдиференциране на пациенти с ХВЧЗ и повишен риск от КРК**

Клиничните регистри за ХВЧЗ представляват своеобразен инструмент за изследване начина на протичане на тези заболявания, както и влиянието и безопасността на терапията, прилагана при тези болестни единици [421][454][455]. Представлявайки инициатива на ECCO, UR-CARE цели подпомагането на клиничните проучвания и ежедневната клинична практика при работа с пациенти с ХВЧЗ [421]. Тази дигитална платформа е лесна за управление и без да се налага предварително обучение, може да се въвежда в нея информация с достоверност най-малко 90% [421]. Единични са статиите и абстрактите за UR-CARE. Статията на Burisch и съавтори, отразяваща валидирането на дигиталната платформа UR-CARE [421], и данните на Fenesh и съавтори, представени под формата на абстракт [456] за полезността и приложимостта на UR-CARE при малък брой пациенти с ХВЧЗ, по наши данни са единствените налични публикувани разработки за дигиталната платформа към момента на изготвянето на дисертационния труд.

В момента на писането на докторантската разработка от Клиника по гастроентерология на УМБАЛ „Царица-Йоанна-ИСУЛ“ са регистрирани най-голям брой пациенти с ХВЧЗ в UR-CARE в сравнение с останалите клинични центрове в България, имащи достъп до платформата. В нашата страна липсва национален регистър за пациентите с ХВЧЗ.

Възможността да се регистрират болни с ХВЧЗ от различни клинични центрове, дава потенциалния шанс UR-CARE да бъде използвана като своеобразен регистър в България. Обединяването на клиничните характеристики на пациентите с ХВЧЗ от различни части на нашата страна ще предостави възможността да се добие повече информация за профила на пациентите с тези болестни единици и ще подпомогне тяхното изучаване.

Чрез употребата на дигиталната платформа UR-CARE за отдиференциране на пациенти с ХВЧЗ и повишен риск от КРК се илюстрира потенциала на UR-CARE лесно и бързо да репрезентира и филтрира клиничните данни, въведени от медицинските специалисти. Използването само на заложените в програмата статистически и графични методи може да осигури адекватно и ясно илюстриране на търсените променливи. Включените към момента на изграждането на дисертацията 199 (96 с УК; 95 с БК и 8 IBD-U) пациенти с ХВЧЗ не са предварително селектирани като се регистрират всички, които са подписали информираното съгласие, с което изразяват доброволното си желание да бъдат включени в UR-CARE. Така сред кохортата от 199 пациенти има и такива само с тънкочревна локализация на БК. При 15 (7.54%) от всички 199 въведени пациенти е отбелязано наличието на колоректална дисплазия. Дигиталната платформа дава възможността графата за дисплазия да не бъде попълвана, т.е. да не се избере от падащото меню една от трите заложи опции (Да- налице е дисплазия; Не- не е налице дисплазия; Информацията не е налична). Така при 175 пациенти с ХВЧЗ са отбелязани една от трите възможности по отношение на дисплазията, като тези 15 с налична дисплазия съставляват 8.6% от тях. От тези с дисплазия 11 са с УК (73.33%) и 4 са с БК (26.67%). По-високата честота на дисплазията при пациентите с УК кореспондира с изследването на Katsanos и съавтори [457]. При 6 (4 с УК и 2 с БК) от въведените 199 пациенти с ХВЧЗ е установен и ПСХ, което детерминира честота на ПСХ сред нашата кохорта с пациенти от 3.0%. Тези стойности са по-високи от определената в мета-анализ честота от 2.16% на ПСХ след болните с ХВЧЗ [443]. Пациентите с ХВЧЗ и съпътстващ ПСХ се асоциират с повишен риск от колоректална неоплазия (дисплазия/КРК) [198], като в нашия регистър при двама пациенти с УК и ПСХ е отбелязано наличието на дисплазия. При трима пациенти с БК са налице анамnestични данни за операция по повод на КРК в миналото. Високият риск от метакронен КРК при тези болни [458] предполага тяхното стриктно проследяване. Рядко срещана е коекзистенцията на FAP и наличието на ХВЧЗ в един и същ пациент [459][460]. В нашия регистър е налице пациентка с тънкочревна болест на Крон, при която е осъществена субтотална колектомия по повод на FAP.

Според препоръките на AGA скринингова фиброколоноскопия (ФКС) за дебелочревна дисплазия трябва да се проведе при всички пациенти с ХВЧЗ и дебелочревно засягане 8-10 години след поставяне на диагнозата [179]. С помощта на дигиталната платформа са филтрирани пациенти с УК, които имат давност на заболяването над 8 години.

Благодарение на дигиталната платформа на UR-CARE може бързо и лесно да се отдиференцират регистрираните пациенти с ХВЧЗ и повишен риск за КРК. Системата не изисква предварително обучение, като заложените в нея статистически методи осигуряват ясно и опростено илюстриране на търсената информация. Системата осигурява достъп до досиетата на регистрираните пациенти с ХВЧЗ с търсените от нас променливи, което позволява тяхното индивидуално проследяване.

Отчитат се следните ограничения в нашето проучване:

- Получените резултати от UR-CARE трябва да се интерпретират с повишено внимание основно поради факта, че в дигиталната платформа се включват само пациенти, които са попълнили информирано съгласие.
- Към момента на изграждането на дисертационния труд по - голямата база данни в UR - CARE се основават на информацията от единично посещение или хоспитализация на регистрирания пациент.

### **7.3 Ендоскопски скрининг и проследяване за КРК при пациенти с ХВЧЗ**

За периода 2019 - 2022 година в проспективно проучване при 41 пациенти с ХВЧЗ (21 жени; 70.7% с УК) са проведени 49 ФКС с целенасочено търсене на колоректална неоплазия. Успоредно с пациентите с доказан УК и БК с колоректално засягане са осъществени и ендоскопски изследвания с целенасочено търсене на колоректална неоплазия при двама пациенти с БК само с тънкочревна локализация. Това решение е провокирано, от една страна, от възможността всеки един индивид от общата популация да развие колоректален аденом, включително и тези с ХВЧЗ [261], а от друга страна, и с по-голяма тежест, че при единия пациент с БК и тънкочревна локализация е налице анамнеза за операция по повод на КРК в миналото и FDR с КРК, а при другия е осъществена субтотална колектомия по повод на FAP.

Възрастта на всички пациенти при включване в проучването е  $53.12 \pm 12.717$  години (mean  $\pm$  SD). Известно е, че КРК в общата популация преобладаващо се диагностицира след петдесетгодишна възраст [275].

Средната давност на ХВЧЗ при всички включени в проспективното изследване пациенти е 14.95 години, а при тези с дебелочревно засягане давността на ХВЧЗ възлиза на  $15.43 \pm 11.28$  (mean  $\pm$  SD) години. Както вече е споменато според препоръките на AGA от 2021 година скринингова ФКС трябва да се проведе при всички пациенти с ХВЧЗ и дебелочревно засягане 8-10 години след поставяне на диагнозата [179], а според ЕССО скринингова колоноскопия за КРК при пациенти с УК трябва да се направи осем години след изявата на симптомите [180].

При 4 - ма от включените в настоящото проучване пациенти с ХВЧЗ е налице фамилна анамнеза за КРК. Редица авторски колективи демонстрират повишения риск от КРК сред пациенти с ХВЧЗ и налична позитивна анамнеза за родственици с КРК [27][216][217].

Множество публикации потвърждават повишения риск от дебелочревна неоплазия сред пациенти с ХВЧЗ и съпътстващ ПСХ [196][197][198][199]. В анализираната група от пациенти са налице двама (4.9%) със съпътстващ ПСХ.

Сред включените в настоящото проучване пациенти прави впечатление високият процент на болни (12.2%) с ХВЧЗ и собствена анамнеза за КРК в миналото. Не трябва да се забравя повишеният риск от метатхонен КРК при пациенти в общата популация, диагностицирани с тази неоплазия в миналото [461], а Maser и съавтори установяват висока честота на метакхронни дебелочревни карцином при пациенти с БК [458].

Сред пациентите с УК, селектирани в проекта, не са налични такива само с проктит, като преобладават тези с разпространен колит (51.7%) според Монреалската класификация. Разпространението на УК е част от факторите, които обуславят степента за риск от КРК при пациентите с УК. Разпространеният колит детерминира умерен и висок риск от КРК, а при пациенти с ограничение на възпалението само в ректум не се налага регулярно ендоскопско проследяване за КРК [180]. При тези с БК в нашата група преобладават тези с илео-колично засягане и съставляват 58.3% от всички пациенти с БК.

Оценката на качеството на дебелочревно почистване в настоящото проучване е определена чрез една от най - широко застъпените в клиничната практика скали, а именно Aronchick скалата [423]. При използването на тази скала се характеризира процентът от общата повърхност на лигавицата на дебелото черво, покрита с течност или изпражнения, без да се оценява всеки отделен сегмент на дебелото черво и оценката се извършва преди измиване или изсмукване [423]. Изборът на Aronchick скалата в анализа е провокиран от лесното ѝ приложение в клиничната практика [423] и, разбира се, че е валидирана за употреба [437][462]. За детекция на колоректалната неоплазия по време

на колоноскопия адекватната подготовка е от ключово значение [463]. Като адекватно почистване годно за провеждане на ендоскопски скрининг или проследяване по Aronchick скала се определи отлично, добро или задоволително [462]. В проспективното проучване в 80.5% от случаите е постигнато добро почистване на дебелото черво.

Според ESGE при проследяване за колоректална неоплазия при пациенти с дългогодишен колит е необходимо провеждането на VCE или DCE [288]. Употребата на хромоендоскопия като метод за провеждане на скрининг и проследяване за КРК при пациенти с ХВЧЗ се затвърждава и от AGA [179]. Дългоочакваните препоръки за качествено провеждане на ендоскопско изследване при пациенти с ХВЧЗ от Dekker и съавтори също потвърждават необходимостта от провеждането на DCE или VCE при пациенти с дългогодишен колит [437]. Редица публикации не установяват сигнификантна разлика в детекцията на дисплазия между DCE и VCE [316][335]. За VCE се използва в настоящия проект NBI режима, разработен от Olympus Medical Systems [312] при наличие на видеоколоноскоп Olympus Evis Exera III, CF-HQ190L. Съгласно препоръките за провеждане на DCE при пациенти с ХВЧЗ [10] в настоящия проект са използвани багрилата метиленово синьо и индиго кармин, като успоредно с това се изследва и приложимостта на АА като багрило за дебелочревна хромоендоскопия. Налични в прахообразна форма, метиленовото синьо и индиго кармина се разтвориха в концентрации съгласно препоръките [10][464], като въпреки това не се постигна хомогенност на оцветяването и се демонстрира незадоволителен ефект при провеждане на хромоендоскопията. Това резултира до употребата на метиленовото синьо и индиго кармин при единични пациенти в проучването.

Метиленово синьо и индиго карминът са утвърдени багрила в клиничната практика за провеждане на DCE при ХВЧЗ [10]. От друга страна, изключително оскъден е опитът с употребата на АА като багрило за провеждане на дебелочревна хромоендоскопия при пациенти без съпътстващо ХВЧЗ [302], като, доколкото ни е известно, липсват клинични данни за приложението на АА като багрило за DCE при пациенти с ХВЧЗ. В настоящия дисертационен труд е изследвано приложението на АА в клиничната практика за детекция, по-добра визуализация и оценка на колоректални лезии при ХВЧЗ. Допълващият се ефект между впръсканата АА в колона и ректума и NBI режима в откриването и правилната оценка на лезиите при болни с ХВЧЗ се установи в хода на трупането на опит с АА в проспективното проучване. Всъщност адитивният ефект при употребата на АА и NBI за оценка на колоректални лезии при пациенти без съпътстващо

ХВЧЗ не е нещо ново и е демонстрирано от редица авторски колективи [302][306][307], въпреки че някои от тях използват увеличителна ендоскопия.

DCE може да бъде изпълнена като неселективна хромоендоскопия по хода на цялото дебело черво (панхромоендоскопия) или като такава, при която боята се впръсква целенасочено върху суспектирана лезия (таргетна хромоендоскопия) [295].

При двадесет и седемте панхромоендоскопии с АА + NBI при двадесет и шестте пациенти (15 мъже; 73.1% с УК) почистването на дебелото черво е оценено като добро според Aronchick скалата в 80% от случаите. 6 (23.08%) от пациентите, при които е проведена панхромоендоскопия с АА + NBI, са съобщили за тенезми/напъни по време или непосредствено след ендоскопското изследване. Подобни прояви в Клиниката са били декларирани и от пациенти с ХВЧЗ в активност и ремисия при провеждане на конвенционална ФКС без хромоендоскопия, но липсата на клинични данни за приложението на АА като багрило за дебелочревна DCE при болни с ХВЧЗ задължават острожно да се отразяват всички прояви при включените в проспективния проект пациенти. При един пациент (3.85%) е отчетено постпроцедурно повишение на броя на дефекациите спрямо преди провеждането на ендоскопското изследване като дефекационният ритъм е възвърнал нормата си един ден след проведената панхромоендоскопия с АА. Дали повишения брой дефекации при този единичен случай е в контекста на панхромоендоскопията с АА, или е свързан сам по себе си с проведената ендоскопия [465] е невъзможно да се даде еднозначен отговор към момента на анализирането на резултатите и налага натрупването на още клинични данни.

Вероятно липсата на данни за употребата на АА като багрило за колоректална DCE при пациенти с ХВЧЗ са свързани с опасения по отношение на нейната безопасност. Това провокира в проспективното изследване да се проучи нейната безопасност при болните, при които АА е впръскана по хода на цялото дебело черво. Нито един пациент не е съобщил за влошаване на симптоматиката по отношение на ХВЧЗ в първите седмици след осъществената панхромоендоскопия с АА като тези, които са спазили инструкциите и са изследвали фекален калпротектин не са отчетели покачване на стойностите му.

При 9 (5 мъже; 55.56% с УК) пациенти са проведени 10 HD-WLE като преди таргетната хромоендоскопия с АА суспектната лезия се окрива в HD-WL режим, след което се включва NBI за нейното повторно оглеждане и накрая лезията се оглежда и оценява с NBI на фона на впръсканата АА. При целенасочено/таргетно оцветяване с АА същата се впръсква както върху самата лезия, така и върху зоната около нея с цел по-ясно различаване на границите ѝ.

При една пациентка с БК са взети random биопсии от дебелото черво с цел изключване на дисплазия съгласно препоръките [317]. Процедурата се потвърди, че е скъпа и трудоемка [323][324][297], а и при изследвания в проспективното проучване пациент не се установи дисплазия в нито един биопсичен спесимен, взет при random биопсиите.

В проспективното проучване не само са спазени препоръките на Dekker и съавтори, публикувани през 2022 година, за необходимостта всяка една биопсирана или резецирана лезия да се фотографира при проследяваща ФКС при пациенти с дългогодишен колит [437], но са осъществени и видеозаписи чрез мобилно записващо устройство “MediCapture” на проведените ендоскопски изследвания.

В проспективното проучване при 10 пациенти с ХВЧЗ (7 жени, 50% с УК) са диагностицирани 14 колоректални диспластични лезии. Откритата при 10 пациенти колоректална дисплазия детерминира честота от 24.39% в изследваната кохорта. Значително по-високата честотата на дисплазията в проспективното проучване спрямо тази в проведенния ретроспективен анализ в дисертационния труд вероятно е свързано с приложението на хромоендоскопия като не трябва да се пренебрегва и факта, че селективно и преобладаващо са подбирани пациенти, които се асоциират с по-голяма вероятност за наличието на съпътстваща колоректална неоплазия. Едва две (14.3%) от диспластичните лезии са видими само при хромоендоскопия. Всичките диспластични лезии са верифицирани хистологично като аденоми, като 8 (64.29%) от аденомите са оценени като тубуларни. Последните резултати напълно кореспондират с данните, които са получени в ретроспективното проучване в настоящата докторантска разработка за периода януари 2012 – декември 2020.

Крайната оценка на лезиите се прави след преразглеждане на наличните видеозаписи от колоноскопии както и от направения снимков материал. 10 (71.4%) от лезиите са оценени след впръскване на AA + NBI и 4 само с NBI (при тях не е провеждана хромоендоскопия с AA). Хистологично потвърдените дисплазии и КРК при пациентите с ХВЧЗ са оценени по модифицираната Парижка класификация [10]. При комбинирането на AA + NBI диспластичните лезии и КРК бяха оценени по Kudo [331][330][333] и FACILE [329]. В случаите когато при колоноскопията няма да се използва AA, диспластичните лезии са оценени само с NBI по FACILE и JNET [346].

Предиктиране хистологията на лезиите при пациенти с ХВЧЗ чрез Kudo класификацията е противоречива особено когато не се използва увеличителна ендоскопия [335][336]. В настоящия анализ за оценката на лезиите не е използвана увеличителна ендоскопия. Не трябва да се забравя и че оценката на лезиите според “pit

patterns” при болни с ХВЧЗ може да бъде подвеждаща поради факта, че дебелочревната мукоза при тези болни в резултат на дългогодишното възпаление е видоизменена и регенераторните изменения могат да разкрият Kudo pit pattern III и IV [329][337]. При комбинирането на AA + NBI в проспективното проучване се демонстрира изключително подчертаване на “pit pattern” на диспластичните лезии като всички аденоми, оценени с AA + NBI, са преценени като  $\geq$  III по Kudo.

Предполагаемите трудности при употребата на Kudo класификацията за оценка на колоректалните лезии при пациенти с ХВЧЗ [329][337] заедно с липсата на увеличителна ендоскопия при провеждане на проспективното проучване наложиха необходимостта от използването на FACILE класификацията [329]. Във FACILE класификацията не е интегрирана оценката по Kudo [329]. 80% от аденомите, оценени само с AA + NBI и 50% от аденомите, оценени с NBI в проспективния анализ са преценени според FACILE класификацията като неопластични/диспластични.

50% от аденомите, оценени ендоскопски по JNET класификацията, са 2B.

При комбинирането на AA + NBI изключително ясно се детерминират границите на колоректалните диспластични лезии, което позволява тяхното ограничаване от околната нормална лигавица.

В настоящото проучване преобладаващо аденомите са неполипоидни, оценени според модифицираната Парижка класификация [10], и превалиращо са локализирани в левия колон и ректум. Получената локализацията на аденомите съвпада с данните на други автори [249] както и с получените данни от ретроспективното проучване в дисертационния труд, обхващащо деветгодишен период. От друга страна преобладаващо неполипоидната морфология на колоректалните диспластични лезии в проспективното проучване не кореспондират с данните за превалиращата полипоидна дисплазия в ретроспективния анализ от дисертационния труд.

AA представлява най-малката мастна киселина, отстранява мукусния слой, като лесно навлиза в криптите [299][303]. 3 (21.4%) от всички аденоми са покрити с обилно количество мукус в проспективния анализ като впръскването на AA върху тях води до бързото и ефективно отстраняване/денатуриране на мукуса.

78.6% от всички установени в проспективното проучване аденоми са третирани/премахнати ендоскопски като най – често се е осъществявала EMR и rEMR. Комбинирането на AA + NBI позволява точно да се определят границите между диспластичните лезии и околната нормална лигавица, което спомага за пълното и

правилно ендоскопско лечение на преканцерозните лезии. При 6 аденоми преди провеждането на EMR или rEMR е осъществено субмукозно инжектиране на 0.9% NaCl с разтворено в него метиленово – синьо като при всички е постигнато адекватно повдигане на аденома „lifting sign”. В някои случаи фиброзните промени при пациенти с ХВЧЗ могат да обяснят и лошото повдигане на лезията при опит за ендоскопско лечение „nonlifting sign“, което при болни без ХВЧЗ би се тълкувало като белег за инвазивност [349].

При двама пациенти (две жени; 1 с УК и 1 с тънкочревна БК) се диагностицира аденокарцином на дебело черво. Диагностицираните двама пациенти с КРК сред всички 41 детерминират честота на дебелочревната неоплазия от 4.88%, която е значително по – висока от тази в ретроспективния анализ в дисертационния труд. Установената честота на КРК в проспективното проучване надвишава и честотата от 1.3% за КРК сред 681 болни с ХВЧЗ, определена в проучването на Katsanos и съавтори [32]. Пациентът с УК и установен КРК е диагностициран с ХВЧЗ на 15 - годишна възраст, налице е фамилна анамнеза за първа линия родственици с УК, като времето от диагнозата на УК до установяването на дебелочревния аденокарцином е приблизително 44 години. Младата възраст на диагностициране на УК и голямата давност на ХВЧЗ, подобно на описания в настоящото проучване пациент, са установени като рискови фактори за развитието на КРК [33][34][178]. Кадиян и съавтори в статия публикувана още през 1991 година заключават, че малигнена колоректална дегенерация трябва да се търси при болни с начало на УК в млада възраст. Сред 10 болни с УК и КРК колективът установява, че при четири от тях началото на УК е до двадесет годишна възраст [I]. Карциномът при болния с УК в проспективното проучване е оценен хистоморфологично като умерено диференциран G2 аденокарцином и е локализиран в колон асценденс или в дебелочревен участък, който в миналото е бил засегнат от възпалението. Сред десетте болни с УК и КРК в статията на Кадиян и съавтори е налице само един пациент, при който карциномът е локализиран в колон асценденс [I]. При пациентката с тънкочревна БК и КРК четири години преди диагнозата на ХВЧЗ е била проведена дясна хемиколектомия по повод на аденокарцином на колона. При нея е налице първа линия родственик с КРК, като при регулярно ендоскопско проследяване във времето са били полипектомирани ендоскопски аденоми на колона. Приблизително 13 години след диагнозата на първия карцином на дебелото черво и близо 9 години след установяване на тънкочревната БК в колон десценденс в рамките на настоящото проучване е визуализирана плоска лезия ( Па + с), която при обследване с АА и NBI е оценена като Kudo V. При субмукозно

инжектиране не се подвигва или е налице „non-lifting sign“. След операция лезията е хистоморфологично оценена като добре диференциран G1 аденокарцином на дебелото черво с отчасти муцинозен характер (pT2N0Mx).

Отчитаме следните ограничения в настоящото проспективно проучване:

- Малък е броят на включените пациенти.
- Почти всички ендоскопски изследвания с малки изключения са проведени от един ендоскопист.
- Малък е броят на пациентите с проведени панхромоендоскопии с АА, което налага набирането на още болни в бъдеще за изследване на безопасността на АА като багрило за провеждане на дебелочревна панхромоендоскопия.
- Допълващият се ефект между АА + NBI в по – добрата оценка на “pit patterns” и в по – доброто разграничаване на границите на диспластичните лезии е установено в клиничната работа, но липсват сравнителни анализи.
- Получената честота за колоректалната дисплазия и КРК сред изследваната група следва да се интерпретира внимателно поради факта, че в проспективното проучване приоритетно са включвани пациенти, които се асоциират с повишена вероятност за откриване на колоректална неоплазия.

#### **7.4 MiR-21 и MiR-31 като неинвазивни маркери за отдиференциране на пациенти с ХВЧЗ с дебелочревно засягане от такива с КРК без съпътстващо ХВЧЗ**

Хроничното възпаление на дебелочревната лигавица при ХВЧЗ има основно значение за развитието на колит - асоцииран КРК при тях [58]. Възможността miRNAs да играят роля във възпалението при ХВЧЗ поставя въпроса и за ролята им в прогресията от хроничното възпаление към развитието на КРК [148][149]. Редица статии отразяват етиопатогенетичната, диагностичната и прогностична роля на miR-21 при спорадичния КРК [155][156][157][158][159], както и потенциалната ѝ роля във възпалението при ХВЧЗ чрез стимулиране продукцията на цитокини и развитието на КРК при тях [160][161][162][163][165][149]. От друга страна, все повече данни се трупат за значението и на miR-31 при спорадичния и колит - асоциирания КРК [168][169][170][171][172]. Тези данни, съответствайки на тематиката на дисертационния

труд, служат като основание да се предприеме изследване, именно на miR-21 и miR-31 в настоящото проучване.

Чрез RT - qPCR се изследва плазмената експресия на miR-21 и miR-31 при общо 106 лица (60 с ХВЧЗ с дебелочревно засягане; 30 с КРК без съпътстващо ХВЧЗ и 16 здрави контроли). От тези с ХВЧЗ 34 (56.7%) са с УК (22 мъже; 12 жени), 25 (41.7%) са с БК (12 мъже; 13 жени) и един мъж (1.7%) е с IBD-U. Сред пациентите с УК преобладават тези с разпространен колит (73.5%), като не са включени пациенти с изолирано засягане само на ректум. При пациентите с БК повечето са с илео - колична локализация (80.0%) според Монреалската класификация, като не са включени в анализа пациенти с изолирано тънкочревно (L1) засягане. Подборът на пациентите в настоящото проучване е селектиран по този начин, за да се измери плазмената експресия на тези две MicroRNAs, при пациенти с ХВЧЗ и дебелочревно засягане или при такива, при които хроничното дебелочревно възпаление представлява рисков фактор за развитието на КРК [58]. Симптоми и някои параклинични показатели при пациенти с ХВЧЗ и дебелочревно засягане могат да се припокриват с тези при пациенти с КРК без съпътстващо ХВЧЗ. Възможността чрез плазмената експресия на miR-21 и miR-31 да се отиференцират поотделно болни с ХВЧЗ с дебелочревно засягане и пациенти с КРК без ХВЧЗ от здрави контроли както и да се отграничат болните с ХВЧЗ и дебелочревно засягане от пациентите с КРК без ХВЧЗ би било от голямо клинично значение. Изследването на плазмената експресия при пациентите с ХВЧЗ и колоректално засягане и тези с КРК без съпътстващо ХВЧЗ ще спомогне за получаването на повече клинични данни за ролята на miR-21 и miR-31 в патогенезата на ХВЧЗ, от една страна, и в развитието на спорадичния КРК от друга. Сред селектираните в проучването пациенти с доказан КРК без съпътстващо ХВЧЗ преобладават тези с неоплазия, локализирана в ректум като съставляват 56.7% от всички болни с КРК. 66.67% от доказаните КРК са оценени като G2 аденокарциноми.

За целите на настоящото проучване бе необходимо да се наберат и здрави, неонкологично болни доброволци (контролна група). При селектираните 16 здрави контроли (12 с успешно изолирана miR-21; 15 с успешно изолирана miR-31).

За оценка нивата на относителна или релативна експресия на изследваните маркери се използва  $2^{-\Delta C_t}$  метод. Чрез изчисляване на стойността  $2^{-\Delta C_t}$ , от една страна, се извършва оценка на абсолютната експресия на дадена микроРНК в всяка от анализирани проби в проучването. От друга страна, експресията на микроРНКите може да се сравни за отделните групи (независими проби).

Преди да се премине към същината на анализа като допълнение, в настоящото проучване са анализирани различията в експресията на двете микроРНКи между пациентите с ХВЧЗ и активност и тези в ремисия. 15.0% от пациентите с ХВЧЗ са в ендоскопска ремисия. Установи се статистически по - висока експресия на miR-21 в плазма при активните ХВЧЗ спрямо тези в ремисия ( $p < 0.05$ ), докато статистически незначима се оказва разликата в експресията в плазма на miR-31 между двете групи ( $p > 0.05$ ). Тези резултати не кореспондират с данните на Schönauer и съавтори, които не установяват сигнификантна разлика в серумната експресия на miR-21 между пациенти с ХВЧЗ в ремисия и тези в активност [164]. Изследването на miR-31 е основно в биопсични спесимени при пациенти с ХВЧЗ [466] като това не позволява да се направи акуратна препратка към получените в настоящото проучване резултати относно плазмената експресия на miR-31 между активни и пациенти в ремисия.

Стойността на експресията на miR-21 в плазма при пациентите с ХВЧЗ е  $43.96 \pm 58.64$  (Mean  $\pm$  SD), като от друга страна, стойността на miR-31 в плазмата при тях е  $3.857 \pm 2.759$  (Mean  $\pm$  SD). Стойността на експресията на miR-21 в плазма при всички пациенти с КРК е  $148.55 \pm 240.052$  (Mean  $\pm$  SD), като стойността на miR-31 в плазмата при болните с тази колоректална неоплазия е  $1.84 \pm 1.87$  (Mean  $\pm$  SD). При селектираните 16 здрави контроли (12 с успешно изолирана miR-21; 15 с успешно изолирана miR-31) стойността на експресията на miR-21 в плазма е  $22.85 \pm 19.54$  (Mean  $\pm$  SD), а тази на miR-31 е  $0.20 \pm 0.35$  (Mean  $\pm$  SD).

В настоящото проучване не се установи сигнификантна разлика в плазмената експресия на miR-21 между пациентите с ХВЧЗ, болните с КРК без съпътстващо ХВЧЗ и ЗК. При фрагментирано анализиране на плазмената експресия на miR-21 в групата на ХВЧЗ според това дали са с УК и БК са получени аналогични резултати, като не се демонстрира сигнификантна разлика поотделно между тях и ЗК и пациентите с КРК без съпътстващо ХВЧЗ.

Липсата на сигнификантна разлика в плазмената експресия на miR-21 между пациенти с КРК без съпътстващо ХВЧЗ и ЗК в настоящото проучване е в противовес на данните от мета-анализ, разкриващ потенциалната диагностична стойност на циркулиращата miR-21 за диагностиката на КРК [159]. Несигнификантната разлика в плазмената експресия на miR-21 между пациенти с ХВЧЗ и здрави контроли, получена в дисертационния труд, не съответства и на редица заключения на авторски колективи [467][164]. В друга публикация Hassan и съавтори изследват плазмената експресия на miR-21 и miR-92a при пациенти с КРК, болни с активен УК, синдром на дразнимото

черво (IBS) и ЗК. Колективът установява сигнификантно по - висока експресия на изследваните miRNAs при пациенти с КРК спрямо тези с УК, IBS и ЗК. Използвайки анализ на ROC кривите Hassan и съавтори определят, че cut - off стойност на miR-21 от 5.1 с 93.5% чувствителност и 100% специфичност може да различи УК в активност от болни с КРК [166]. В докторантската разработка не се установи статистически значима разлика в плазмените нива на miR-21 между всички активни ХВЧЗ и болните с КРК без съпътстващо ХВЧЗ ( $p=0.269$ ). Yan и съавтори подобно на резултатите в дисертационния труд не установяват сигнификантна разлика в експресията на miR-21 в периферна кръв между ХВЧЗ и контроли без съпътстващо ХВЧЗ [160]. Получените в докторантската разработка резултати по отношение на плазмената експресия на miR-21 ни карат да подозираме подобно на други авторски колективи, че е възможно циркулиращата miR-21 да не отразява нейната експресия в отдалечените тъкани [160].

В настоящото проучване miR-31 се проявява като далеч по-надежден и обещаващ биомаркер спрямо miR-21. Пациентите с ХВЧЗ и болните с КРК без съпътстващо ХВЧЗ имат сигнификантно по - високи стойности на miR-31 спрямо ЗК като сигнификантно най-високи са плазмените нива на miR-31 при пациентите с ХВЧЗ.

Плазмената експресия на miR-31 при болните с КРК е сигнификантно по - висока спрямо здравите лица ( $p<0.001$ ). Проведеният ROC анализ демонстрира площ под кривата значимо по - голяма от 0.5 ( $AUC=0.942$ ; 95% CI: 0.872-1.000,  $p<0.001$ ). Оптималната прагова стойност за разграничаване на тези с КРК от ЗК е 0.160, при която диагностичната способност на показателя miR-31 е с чувствителност 100.0% и специфичност 80.0%. Yuan установява, че плазмената експресия на miR-31 може да разграничи пациенти с рецидив на КРК спрямо тези без рецидив [468]. Подобно на резултатите в дисертационния труд Peng и съавтори разкриват повишена експресия на miR-31 в серум при пациенти с КРК спрямо ЗК [469]. В мета-анализ Ma и съавтори демонстрират приложимостта на циркулиращата miR-31 като биомаркер за детекция на карциноми включително и КРК [470]. Wang и съавтори напълно в унисон с данните от дисертационния труд установяват повишена експресия на miR-31 в серум при пациенти с дебелочревен карцином спрямо здрави контроли [471].

Пациентите с ХВЧЗ имат сигнификантно по - високи плазмени нива на miR-31 спрямо ЗК. Проведеният ROC анализ разкрива, че плазмената експресия на miR-31 може да служи като надежден биомаркер за различаване на включените в проучването пациенти с ХВЧЗ от ЗК. Оптимална праговата стойност за разграничаване на двете групи е 0.251 и е с чувствителност 100.0% и специфичност 80.0%.

Разгледана е и експресията на плазмената miR-31 според типа на ХВЧЗ. Установени са сигнификантно по-високи нива на плазмената miR-31 при пациенти с УК спрямо ЗК, като ROC кривата определя оптимална прагова стойност от 0.786 (AUC=0.996; 95% CI: 0.986-1.00,  $p<0.001$ ) за различаване между двете групи с чувствителност 100% и специфичност 87.0%. По-висока експресия на плазмената miR-31 е установена и при пациентите с БК в сравнение със ЗК, като от ROC анализа се установява значимо по - голяма площ под кривата от 0.5 (AUC=0.984; 95% CI: 0.955-1.00,  $p<0.001$ ) и оптималната праговата стойност за разграничаване на двете групи е 0.251 и е с чувствителност 100% и специфичност 80.0%. Тези резултати противоречат на данните на Paraskevi и съавтори, които не установяват сигнификантна разлика в експресията на miR-31 от периферна кръв при пациенти с БК и УК в сравнение със здравите контроли [467], но като цяло основно проучванията изследват и сравняват експресията на miR-31 в дебелочревни биопсични спесимени между пациенти с активно ХВЧЗ и контроли [472].

Интересен резултат, констатиран в настоящия анализ, е, че пациентите с ХВЧЗ имат сигнификантно по - високи плазмени нива на miR-31 спрямо пациентите с КРК без съпътстващо ХВЧЗ. За определяне на оптималната cut - off стойност между групата с ХВЧЗ и болните с КРК отново проведохме ROC анализ. Резултатът от него разкрива значимо по - голяма площ под кривата от 0.5 (AUC=0.819; 95% CI: 0.714-0.924,  $p<0.001$ ). Оптималната прагова стойност на miR-31 за разграничаване на двете групи е 1.519 и е с чувствителност 90% и специфичност 70.0%. Оптималната прагова стойност в плазма на miR-31 за различаването на болните с УК в настоящото изследване от пациентите с КРК е 1.57 и показва чувствителност 94% и специфичност 70.0%. От друга страна, оптималната прагова стойност в плазма на miR-31 за различаването на пациентите с БК от болните с КРК е 1.519 и разкрива чувствителност 88.0% и специфичност 70.0%. По наши данни липсват данни за сравняването на плазмената експресия на miR-31 между пациенти с ХВЧЗ и засягане на дебело черво и болни с КРК без съпътстващо ХВЧЗ. Интересен е фактът, че Otagi и съавтори откриват повишена експресия на miR-31 в дебелочревна неоплазия при ХВЧЗ спрямо спорадичен КРК, което вероятно е свързано със самото възпаление при ХВЧЗ [171]. Възможно е по - високата плазмена експресия на miR-31 в дисертационния труд при пациентите с ХВЧЗ спрямо тези с КРК без съпътстващо ХВЧЗ да се дължи именно на възпалението при пациентите с ХВЧЗ.

В настоящото проучване се констатира, че болните с ХВЧЗ и активност имат сигнификантно по - високи стойности на miR-31 спрямо болните с КРК без съпътстващо

ХВЧЗ. Установи се оптимална прагова стойност на miR-31 за различаване на двете групи от 1.519, която демонстрира чувствителност от 88.0% и 70.0% специфичност.

Установено е стъпаловидно покачване в експресията на miR-31 в биопсични спесимени при прогресия от възпаление към неоплазия при пациентите с ХВЧЗ [171]. При 6 пациенти (2 с УК; 4 с БК) или 10% от включените 60 болни с ХВЧЗ в настоящия анализ се установява колоректална дисплазия. Дисплазията при всички болни е видима за ендоскописта и преобладаващо е локализирана в левия колон. Тези данни кореспондират с данните от ретроспективното проучване в дисертационния труд, обхващащо периода 2012 – 2020 година. Не се установява статистически значима разлика в експресията на плазмената miR-21 между пациентите с ХВЧЗ и съпътстваща колоректална дисплазия и без дисплазия ( $p=0.479$ ), като несигнификантна е разликата и в плазмената експресия на miR-31 между тези две групи пациенти ( $p=0.104$ ).

Проведен е CART анализ, за да се разграничат поотделно една от друга трите големи изследвани групи (болните с ХВЧЗ; пациенти с КРК без съпътстващо ХВЧЗ и ЗК) като са използвани като предиктори плазмените нива на miR-31 и miR-21. Анализът изведе правила като алгоритъмът класифицира изследваните лица с точност 85%.

Детерминираме някои основни лимитации на настоящото изследване:

- Изследвани са само две miRs.
- Проучването е проведено в периода на COVID – 19 пандемията, характеризиращ се с рестрикции от страна на плановия прием на болни. Това изключително предизвикателство по отношение на събирането на лица в проучването резултира до небалансирано разпределение на болните вътрегрупово при тези с ХВЧЗ с превалиране на тези с активност над тези в ремисия както и преобладаване на БК с L3 локализация. Това в пълна сила се отнася и за групата с КРК, където превалират карциномите, локализирани в ректум.
- При изследването на двете miRs в плазма при пациентите с ХВЧЗ не е взето предвид моментната им терапия.

## 8. ИЗВОДИ

### 8.1 Ретроспективното проучване за периода 01.01.2012 - 31.12.2020:

- Честотата на колоректалната дисплазията сред пациентите с ХВЧЗ е 7%.
- Колоректалната дисплазия е преобладаващо локализирана в ректум и ляв колон като най-често диспластичните лезии са видими за ендоскописта и полипоидни.
- Колоректалните аденоми съставляват най-честия тип диспластични лезии при пациентите с ХВЧЗ като преобладаващата част от тях са оценени хистоморфологично като тубуларни.
- Диагнозата УК и по-напредналата възраст на диагностициране на ХВЧЗ се асоциират с повишена вероятност от развитието на колоректална дисплазия.
- 9.5 години е средния период от диагнозата на ХВЧЗ до откриването на колоректална дисплазия в анализирания период.
- Няма разлика в терапевтичните профили между тези с колоректална дисплазия и тези без дисплазия.
- Честотата на КРК е ниска и е  $< 1\%$ .
- Делът на тоталните ФКС сред всички анализирани пациенти с ХВЧЗ е малко над 50%, но пациентите с БК сигнификантно по-често получават тотална ФКС спрямо болните с УК.
- Всички пациенти, претърпели оперативно лечение за КРК, които ще развият впоследствие ХВЧЗ се диагностицират с БК.

### 8.2 Употребата на дигиталната платформа UR-CARE за отдиференциране на пациенти с ХВЧЗ и повишен риск от КРК:

- Дигиталната платформа UR - CARE може бързо и лесно да отграничи пациентите с ХВЧЗ и повишен риск от развитието на КРК.
- Дава възможност за предоставяне на графични данни и достъп до досиетата на самите болни с повишен риск от КРК, което позволява тяхното индивидуално проследяване.

### 8.3 Ендоскопски скрининг и проследяване за КРК при пациенти с ХВЧЗ:

- Хромоендоскопията представлява основен метод в клиничната практика за детекция, характеризиране и отграничаване на колоректални преканцерозни лезии при пациенти с ХВЧЗ и следва да бъде прилагана в контекста на скрининг и проследяване за колоректална неоплазия при болните с ХВЧЗ.

- Приложението на разредена АА като багрило за колоректална панхромоендоскопия и таргетно оцветяване е безопасно и ефективно за детекция, отграничаване и характеризиране на колоректалните преканцерозни лезии.
- Комбинирането на впръскана АА заедно с режим NBI демонстрира изразен допълващ се ефект в характеризирането на преканцерозните колоректални лезии, предикцията на тяхната хистология и ясното детерминиране на техните граници спрямо околната нормална лигавица.

#### **8.4 MiR-21 и MiR-31 като неинвазивни маркери за отдиференциране на пациенти с ХВЧЗ с дебелочревно засягане от болни с КРК без съпътстващо ХВЧЗ:**

- Няма статистически значима разлика в плазмената експресия на miR-21 между пациентите с ХВЧЗ, болните с КРК без съпътстващо ХВЧЗ и ЗК.
- MiR-31 е надежден диагностичен биомаркер:
  - Пациентите с ХВЧЗ и болните с КРК без съпътстващо ХВЧЗ имат сигнификантно по-високи стойности на miR-31 спрямо ЗК като сигнификантно най-високи са при ХВЧЗ.
  - Чрез плазмената експресия на miR-31 могат да се разграничат поотделно една от друга трите изследвани групи (пациенти ХВЧЗ; болни с КРК без съпътстващо ХВЧЗ и ЗК) с точност 85%.
- Няма статистически значима разлика в плазмената експресия на miR-21 и miR-31 между пациентите с ХВЧЗ и колоректална дисплазия и болните с ХВЧЗ без дисплазия.

## **9. ПРИНОСИ**

### **Приноси с потвърдителен характер**

- Проведен е един от най-големите ретроспективни анализи в нашата страна за установяване честотата, локализацията, ендоскопската и хистоморфологичната характеристика на колоректалната дисплазия и КРК при пациенти с ХВЧЗ и засягане на ректум и/или колон, като са анализирани и оценени факторите, които се асоциират с преканцерозните колоректални лезии.
- Изследвана е ролята на терапевтичните профили за развитието на колоректална дисплазия и КРК при пациентите с ХВЧЗ.
- Изследвано е влиянието на оперативната интервенция за КРК върху последващото развитие на ХВЧЗ.
- Потвърдена е клиничната значимост на провеждането на скрининг и проследяване за колоректална дисплазия и КРК при пациентите с ХВЧЗ.
- Потвърдена е ролята на хромоендоскопията в реалната клинична практика като метод за откриването и характеризирането на колоректална дисплазия и КРК при болни с ХВЧЗ.

### **Приноси с приложен характер**

- За първи път в страната е използвана дигиталната платформа UR-CARE за регистриране на пациенти с ХВЧЗ. Освен като начало на Национален регистър, платформата е използвана за бързо и лесно идентифициране на пациенти с ХВЧЗ и повишен риск за КРК.

### **Приноси с научно-приложен характер**

- Внедрено е използването на разредена оцетна киселина като багрило за провеждане на хромоендоскопия на дебело черво при пациенти с ХВЧЗ.
- Установен е допълващ се ефект между впръсканата разредена оцетна киселина и режим NBI за детекция, характеризиране на колоректалните диспластични лезии и ясното детерминиране на техните граници при болни с ХВЧЗ.

### **Приноси с научен характер**

- Изследвана е диагностичната стойност на плазмените нива на miR-21 и miR-31 за разграничаване поотделно на пациенти с ХВЧЗ с дебелочревно засягане, болни с КРК без съпътстващо ХВЧЗ и ЗК.

- Установено е диагностичното значение на тези две miRs в разграничаването на ХВЧЗ с колоректална дисплазия от тези с ХВЧЗ без колоректална дисплазия.

## 10. Публикации, национални и международни участия на конгреси и научни конференции във връзка с дисертацията

### 10.1 Публикации

**Х. Вълков**, И. Лютаков, М. Ковачева-Славова, Т. Ангелов, Б. Владимиров, П. Пенчев. Ролята на аденомите в развитието на колоректалния карцином при пациенти с хронични възпалителни чревни заболявания. *Обща медицина*, 2021; 23(1), стр. 63-68

**Х. Вълков**, И. Лютаков, С. Ушева, Б. Владимиров, П. Пенчев. Химиопрофилактика на колоректалния карцином при пациенти с хронични възпалителни чревни заболявания. *Български медицински журнал*, 2020; 14(3), стр. 30-34

Ts. Genova, **H. Valkov**, B. Vladimirov, B. Kolev, I. Angelov, L. Avramov, E. Borisova. Endogenous and exogenous fluorescence diagnosis of tumors in the lower part of the gastrointestinal tract. *Journal of Physics: Conference Series*, 1859(1), 2021, <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1859/1/012039>

Lyutakov I., Lozanov V., Sugareva P., **Valkov H.**, Penchev P. (2021). Serum 7-alfa-hydroxy-4-cholesten-3-one and fibroblast growth factor-19 as biomarkers diagnosing bile acid malabsorption in microscopic colitis and inflammatory bowel disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 33(3), 380–387. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001925>

### 10.2 Международни участия на конгреси и научни конференции във връзка с дисертацията

**Hristo Valkov**, Ivan Lyutakov, Branimir Golemanov, Borislav Vladimirov, Plamen Penchev. Malignancies in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease, IXth International conference of young scientists – Plovdiv 2022, 14-15 July, Plovdiv, Bulgaria (**oral presentation**)

**Hristo Valkov**, Ivan Lyutakov, Georgi Vasilev, Mila Kovacheva – Slavova, Slavyana Usheva, Veronika Petkova, Silva Kyurkchian, Borislav Vladimirov, Radka Kaneva, Plamen Penchev. Highly induced plasma expression of microRNA-31 in colonic inflammatory bowel diseases and colorectal cancer compared to healthy controls, State-of-the-art Management of IBD:

current realities and future horizons, Symposium 230, November 25-26, 2022 Frankfurt, Germany (**Abstract accepted**)

### **10.3 Национални участия на конгреси и научни конференции във връзка с дисертацията**

**Х. Вълков**, П. Пенчев, И. Лютаков, Р. Наков, И. Терзиев, Б. Владимиров. Ендоскопска профилактика на колоректален карцином при пациенти с възпалителни чревни заболявания, V Национален конгрес за Млади гастроентеролози. 2019. Медицински Университет София, гр. София, 29-31 март 2019 (**орална презентация**)

**Х. Вълков**, Дисплазия и рак при пациенти с улцерозен колит и болест на Крон. Национална конференция по гастроентерология, гр. София, 15-16 октомври 2021 (**орална презентация**)

**Х. Вълков**, Хронични възпалителни чревни заболявания – къде сме сега и какво трябва да знаем ? Първа научна конференция, Хронични заболявания: патогенеза, диагностика, клиника и превенция, х-л Марина Роял Палас, к.к. Дюни, 27-30 май 2021 (**орална презентация**)

**Х. Вълков**, Злокачествени заболявания при пациенти с хронични възпалителни чревни заболявания, Втора научна конференция, Хронични заболявания: патогенеза, диагностика, клиника и превенция, х-л Аква Парадайз Ризорт гр. Несебър, 19-22 май 2022 (**орална презентация**)

**Х. Вълков**, Злокачествени заболявания на гастроинтестиналния тракт по време на COVID-19 пандемия, II Научна конференция COVID-19 през 20-22, НДК, София, 8-11.09.22 (**орална презентация**)

**Х. Вълков**, И. Лютаков, И. Терзиев, Б. Владимиров, П. Пенчев. Хромоендоскопия с оцетна киселина за детекция и оценка на колоректална дисплазия при пациенти с хронични възпалителни чревни заболявания. VII Национален конгрес на младите гастроентеролози, МУ-София, 9-11 септември 2022 (**орална презентация**)

**Х.Вълков**, MicroRNA-21 и MicroRNA-31 като биомаркери за възпалителни чревни заболявания с колонна локализация и спорадичен колоректален карцином. Национален конгрес по гастроентерология, Гранд хотел Милениум, София, 13-15 октомври (**орална презентация**)

## 11. Одобрени научни проекти във връзка с дисертационния труд

| Ръководител/член на колектив   | Финансираща организация         | № на Договора<br>Година на стартиране                                                                           |
|--------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Проф. Пламен Иванов Пенчев, дм | Медицински<br>Университет София | ДОГОВОР № Д-<br>138/24.06.2020 г., ПРОЕКТ<br>вх. № 8402/21.11.2019 г. от<br>конкурс „ГРАНТ-2020” на<br>МУ-София |

## 12. ПРИЗНАТЕЛНОСТ

Изказвам сърдечна благодарност на научния си ръководител проф. Пламен Пенчев за ценните напътствия, всеотдайната помощ, непрестанната подкрепа и гласуваното доверие и възможност да бъда част от екипа за дигиталната платформа UR-CARE към ЕССО.

Изказвам своята дълбока признателност към проф. Владимир за ценните съвети, напътствия и предоставената възможност да бъда част от редица мултидисциплинарни научни екипи, което ми позволи да придобия нови знания, умения и опит.

Благодаря на всички останали колеги от Клиника и Катедра по Гастроентерология и специални благодарности на: д-р И.Лютаков, д-р М.Ковачева, д-р С.Ушева, д-р Т.Ангелов, д-р С.Чурчев, м.с М.Борисова, д-р Ж.Черкезов, М.Пенчев, д-р П.Пенева и д-р Т.Янев.

Благодаря на колегите от Катедра Медицинска химия и биохимия, ЦММ и специални благодарности на проф. Радка Кънева и Вероника Петкова за вниманието и помощта в реализирането на изследователската дейност към „ГРАНТ-2020“ на МУ - София.

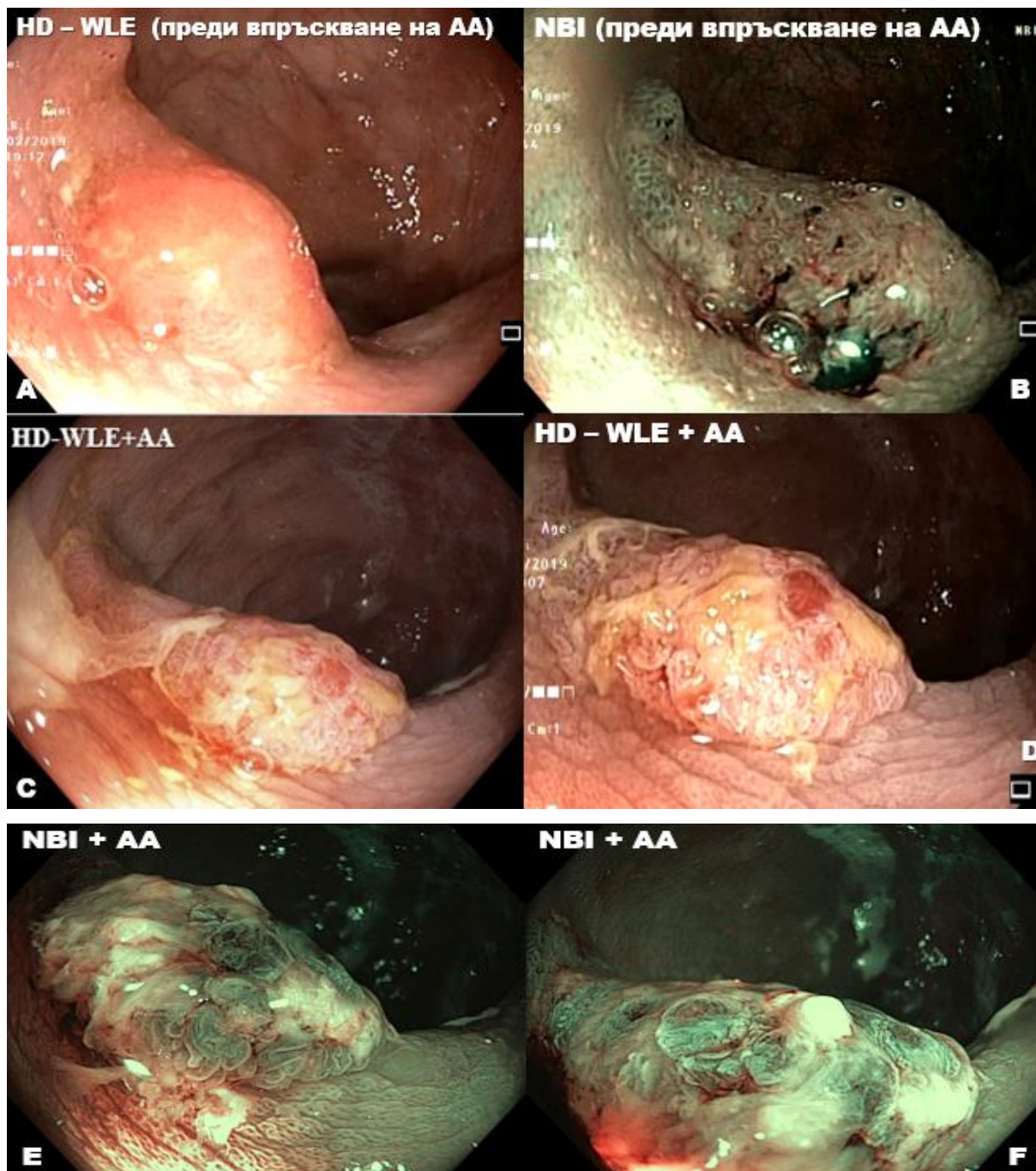
Благодаря на д-р Г. Василев от Лаборатория по клинична имунология на УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ - София за търпението, вниманието, ценните идеи и помощта в статистическата обработка на част от данните.

Благодаря на доц. Тодор Кундуржиев за помощта в статистическата обработка на данните.

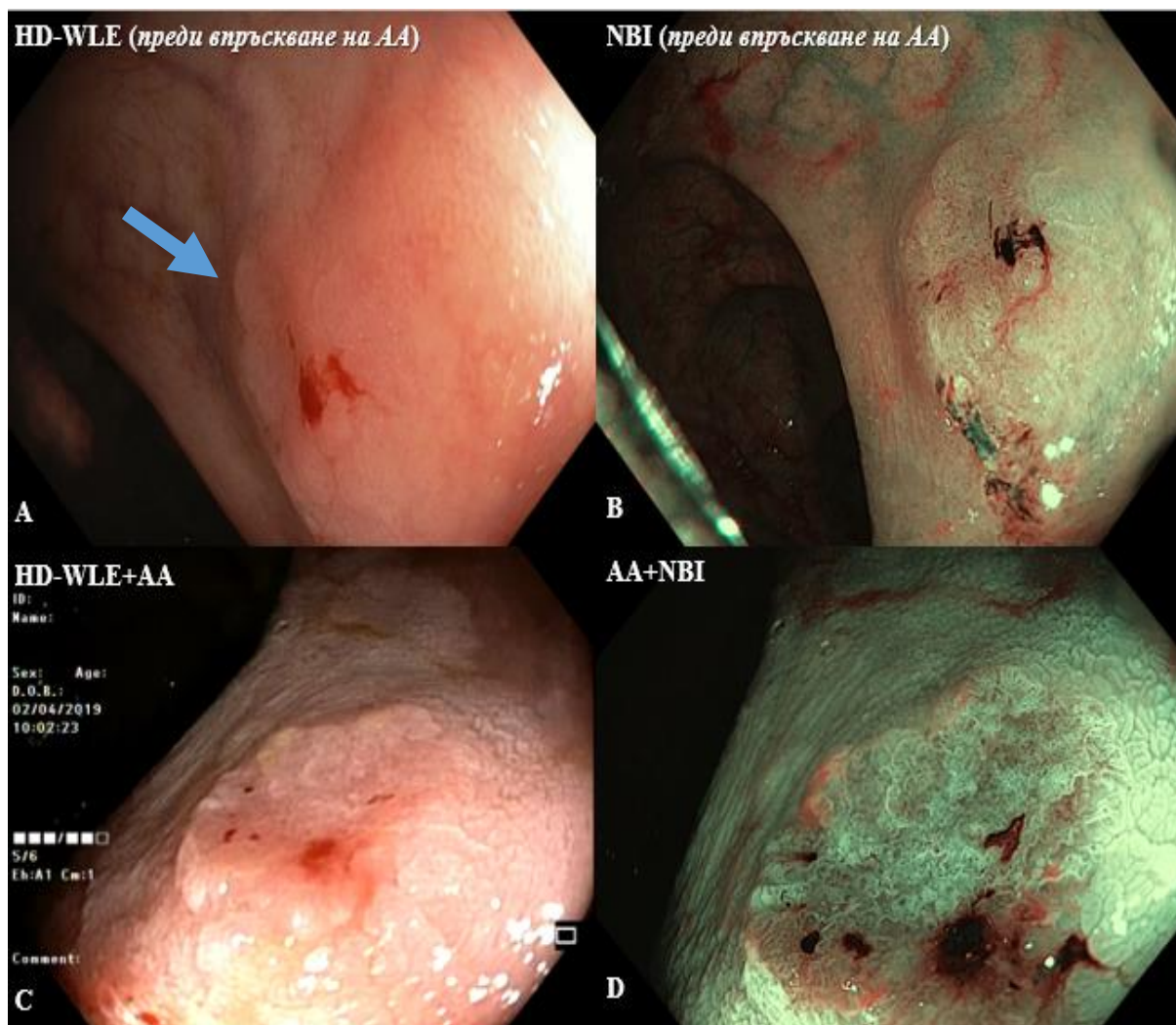
Благодаря на колегите от Отделението по обща и клинична патология на УМБАЛ "Царица Йоанна - ИСУЛ" и специални благодарности на д-р И. Терзиев и д-р Пирдопска.

## 13. ПРИЛОЖЕНИЕ

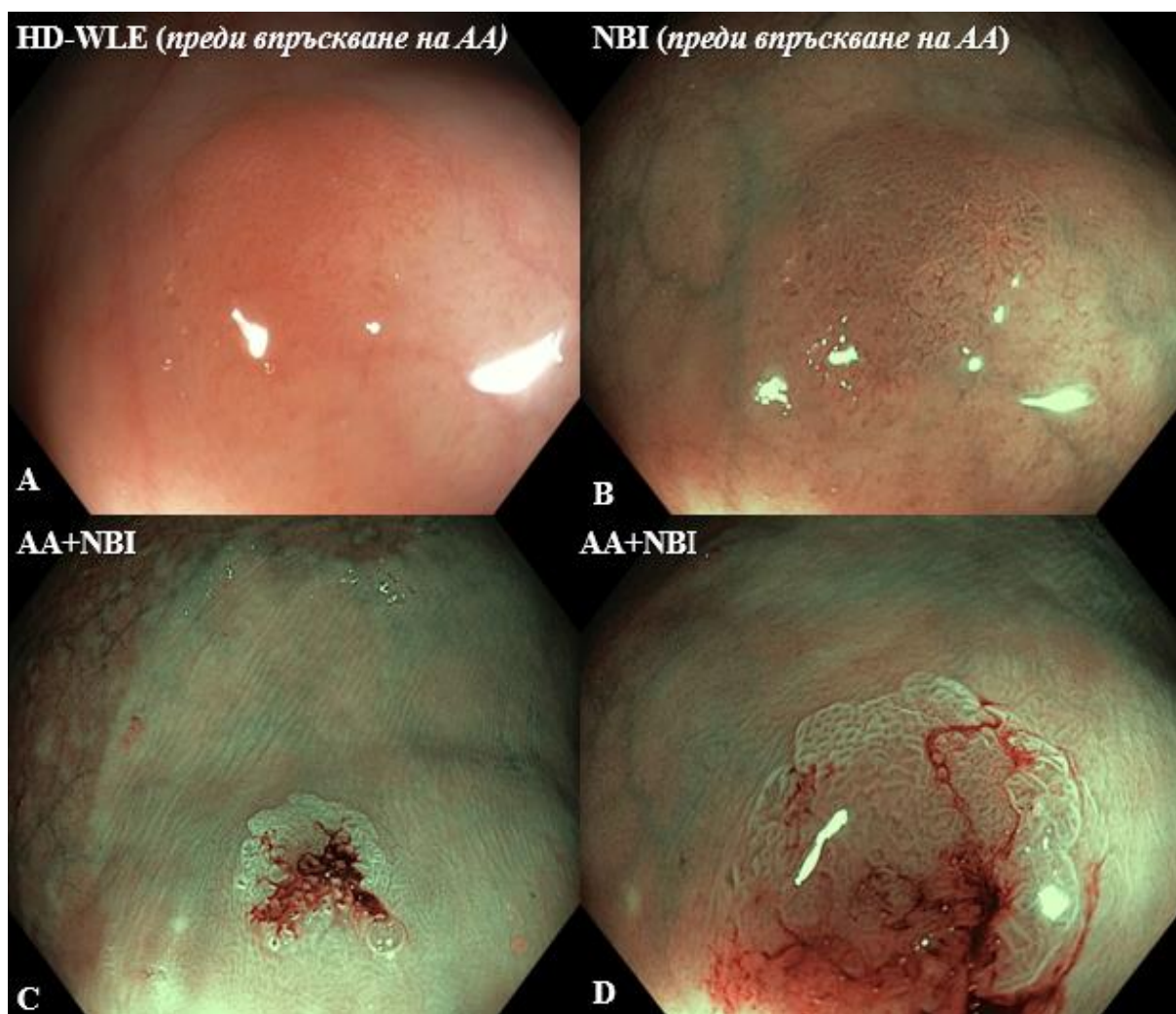
### 13.1 Колоректална дисплазия при ХВЧЗ



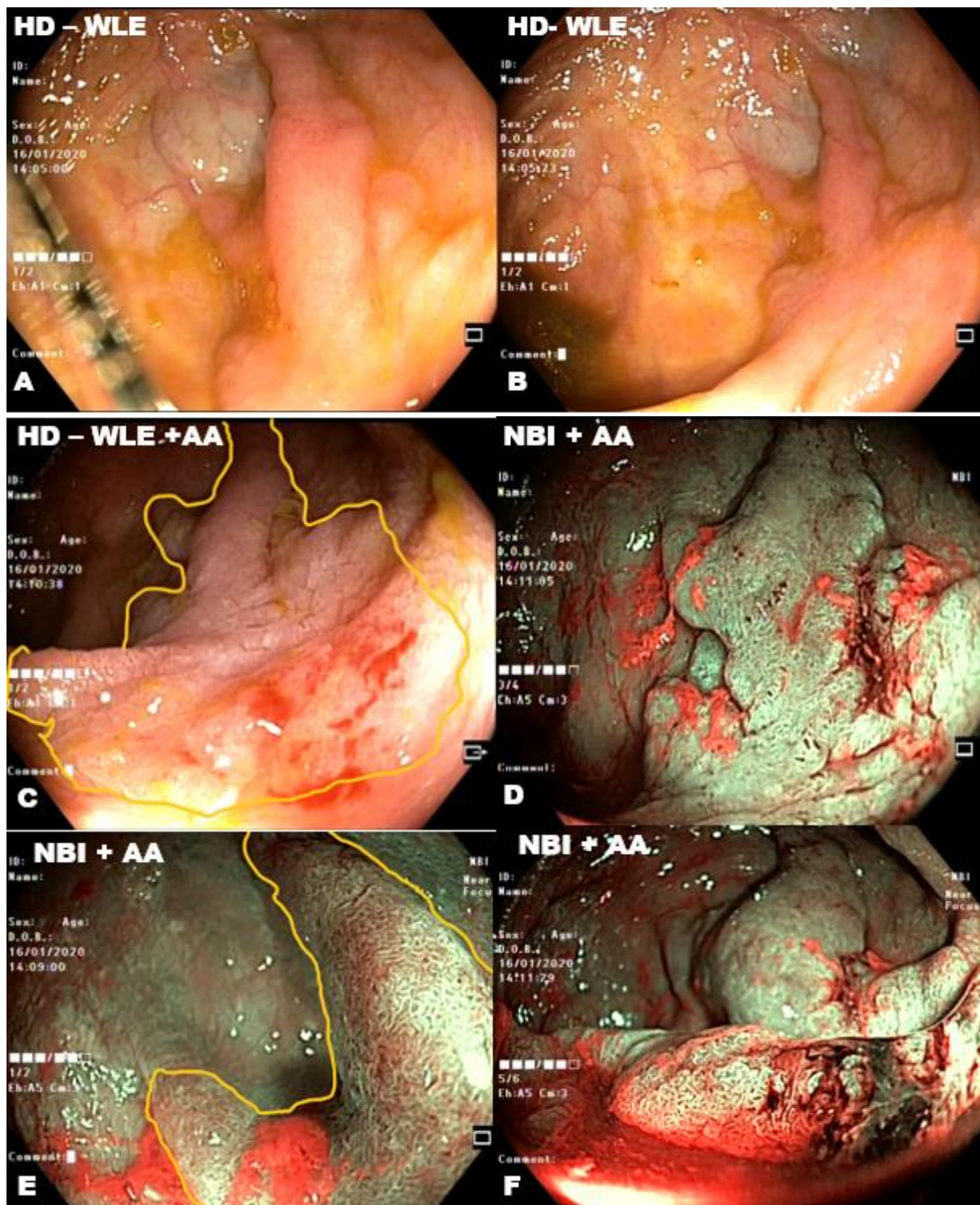
Тубуловилозен аденом покрит с мукус при пациент с дългогодишен УК (А) оценен в режим HD - WL преди впръскване на АА (В) оценен в режим NBI преди впръскване на АА (С;D) оценен в режим HD – WL след впръскване на АА върху него. Илюстрирано е денатурирането/премахването на част от мукуса след впръскването на АА (Е;F) оценен в режим NBI на фона на впръсканата АА като ясно се вижда и подчертава “pit patterns”



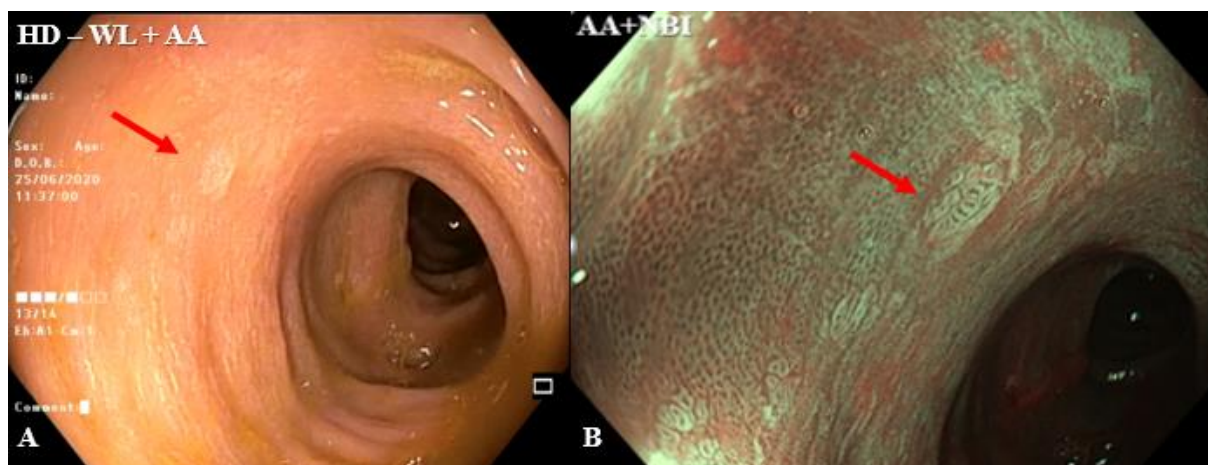
Тубуларен аденом в ректум при пациент с БК (А) неясни граници и трудна за ендоскопска оценка повърхностна архитектура само при изследване с HD - WL режим (В) оценка на лезията само с NBI режим преди впръскване на АА (С) ясно детерминиране на границите на аденома след впръскване на АА и изследване в режим HD - WL (D) ясно се характеризира повърхността и “pit patterns” на лезията в режим NBI на фона на впръсканата АА като добре се различават и границите на аденома спрямо нормалната околна лигавица



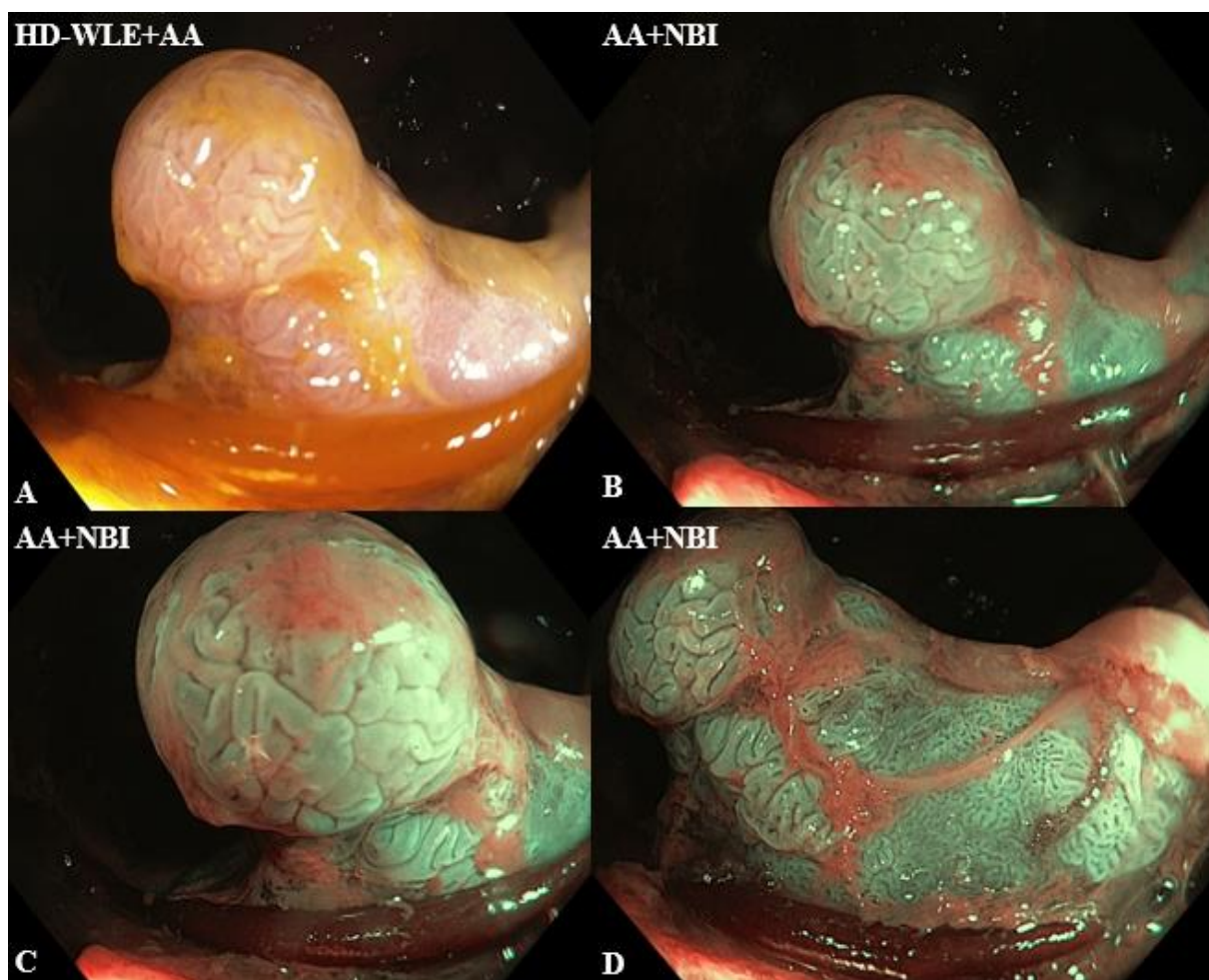
Тубуларен аденом при пациентка с БК (А) трудно различима лезия само при изследване в режим HD - WL (В) оценката в режим NBI разкрива подробности за съдовата архитектура на лезията (С;D) ясно се характеризира повърхността и “pit patterns” на лезията като добре се визуализират и нейните граници в режим NBI на фона на впръсканата АА



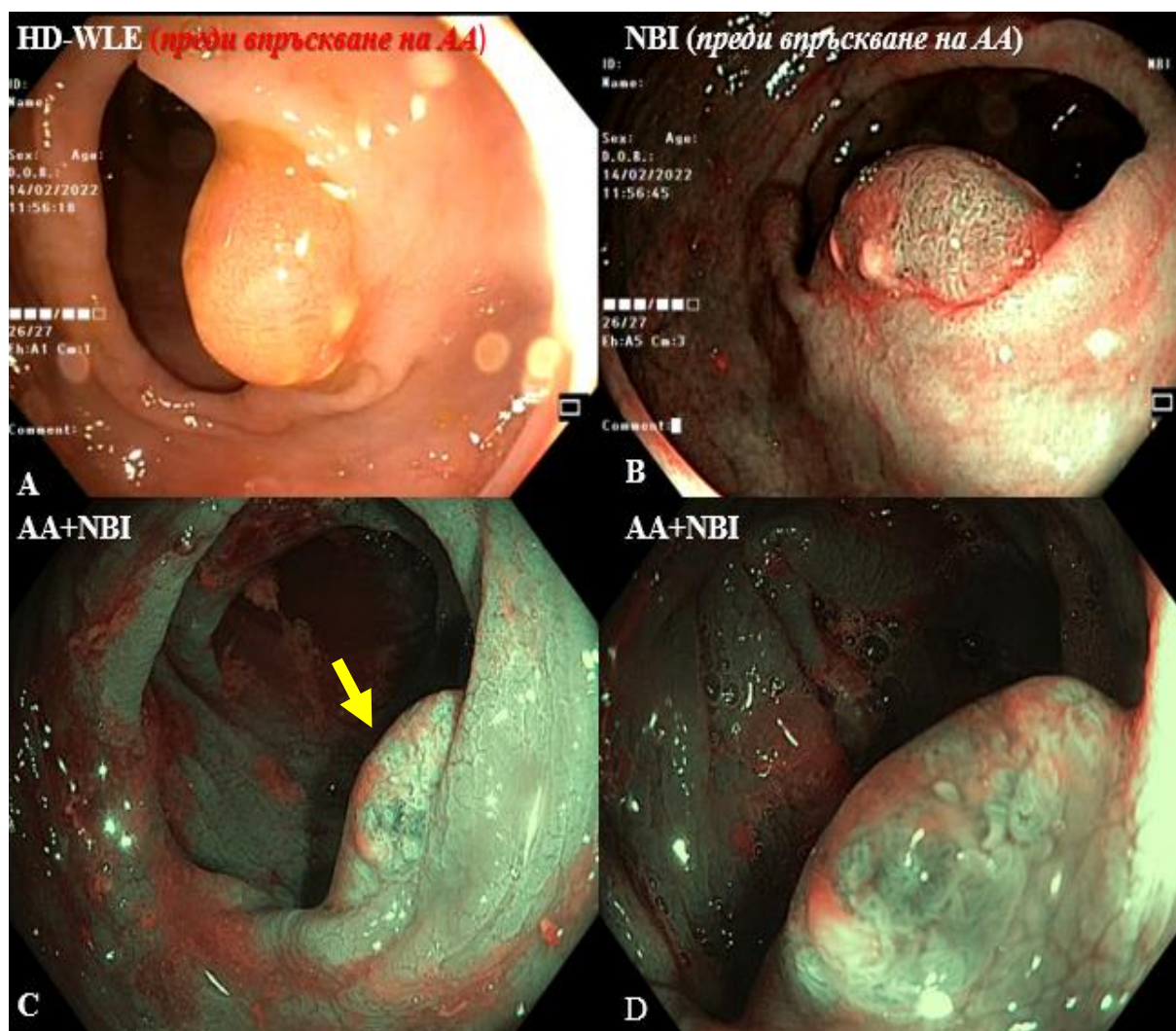
Тубуларен аденом в цекум при пациентка с УК, характеризиран като laterally spreading tumor (LST) non-granular (A;B) лезията е трудно забележима и отграничима само в режим HD – WL преди впръскване на AA (C) обследване на лезията в режим HD - WL след впръскване на AA като сравнително ясно се визуализират границите на лезията (D;E;F) илюстрира “pit patterns” на лезията в различните ѝ части в режим NBI на фона на впръскана AA като ясно се демаркират границите на лезията спрямо околната нормална лигавица



Плоска лезия с р-ри 2-3 мм., хистологично верифицирана като тубуларен аденом (А) лезията е първоначално забелязана в режим HD – WL на фона на впръскана АА (В) демонстрира допълващия се ефект между АА + NBI в отграничаване и характеризиране на лезията

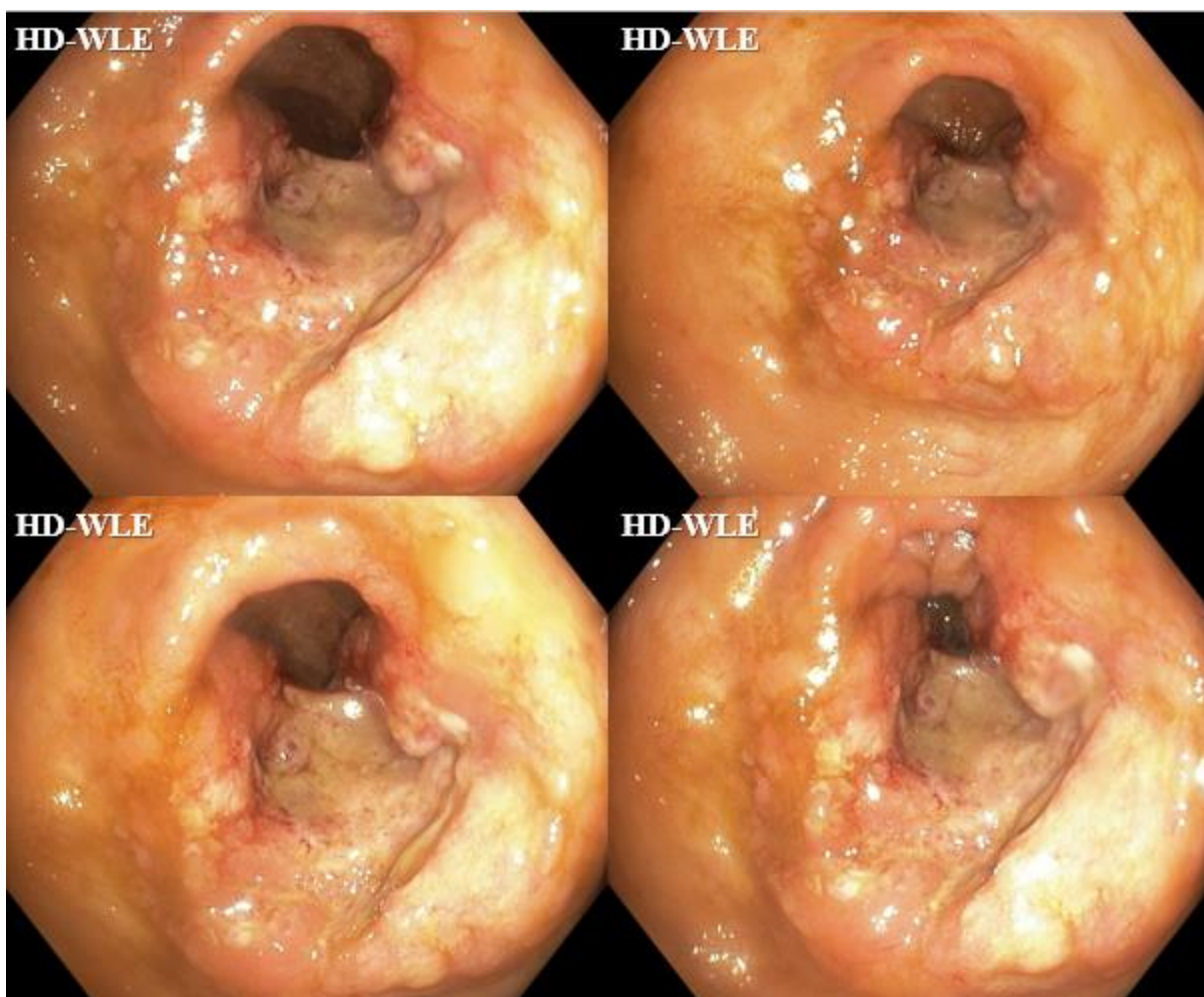


Аденом в ректум при пациентка с БК (А) оценка на лезията в режим HD - WL след впръскване с АА (В;С;D) оценка на лезията в режим NBI след впръскване на АА

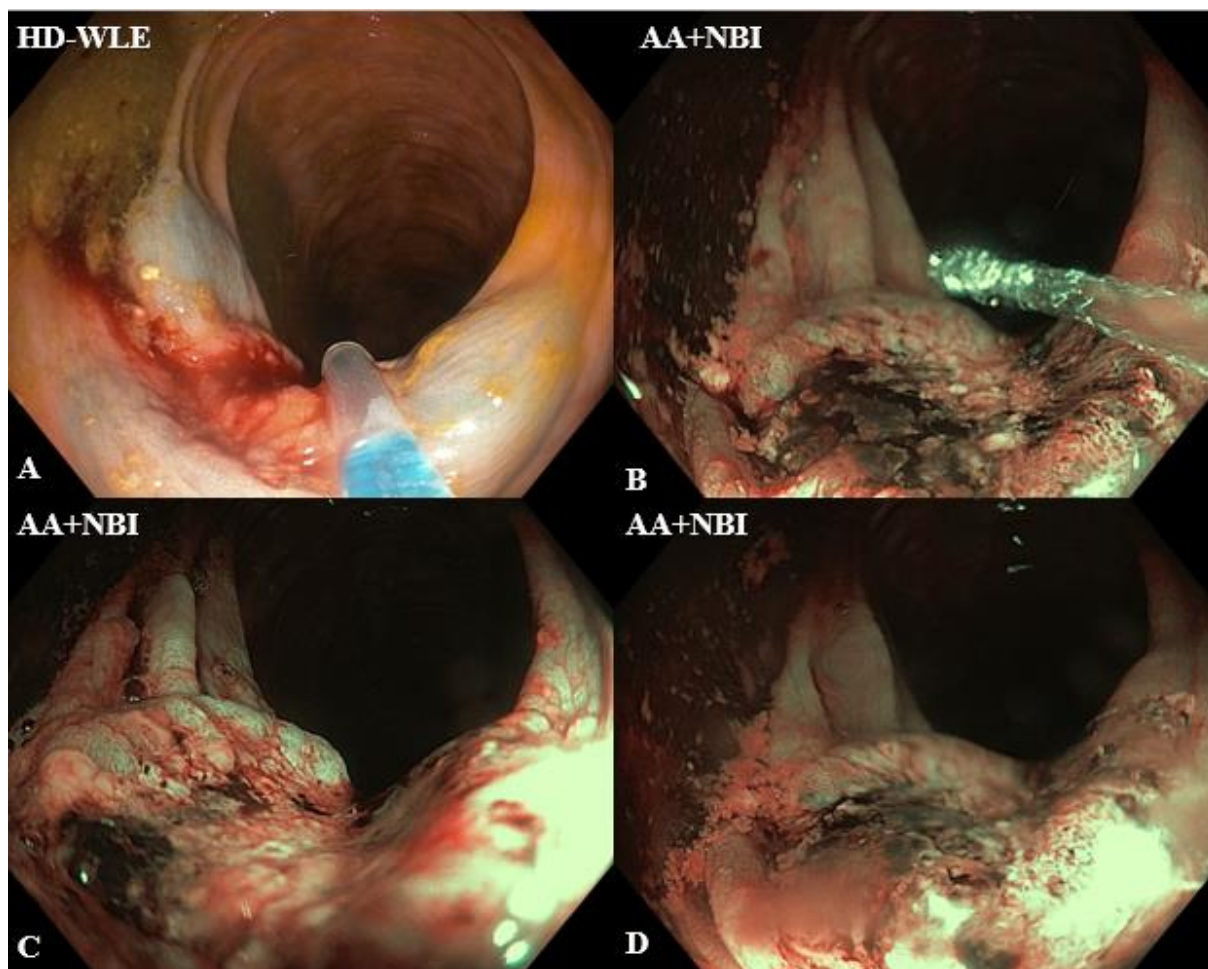


Тубуларен аденом при пациентка с БК (А) обследване на лезията само в режим HD - WL (В) обследване на лезията само в режим NBI преди впръскването на АА (С;D) оценка на лезията в режим NBI след впръскване на АА

## 13.2 Колоректален карцином при ХВЧЗ

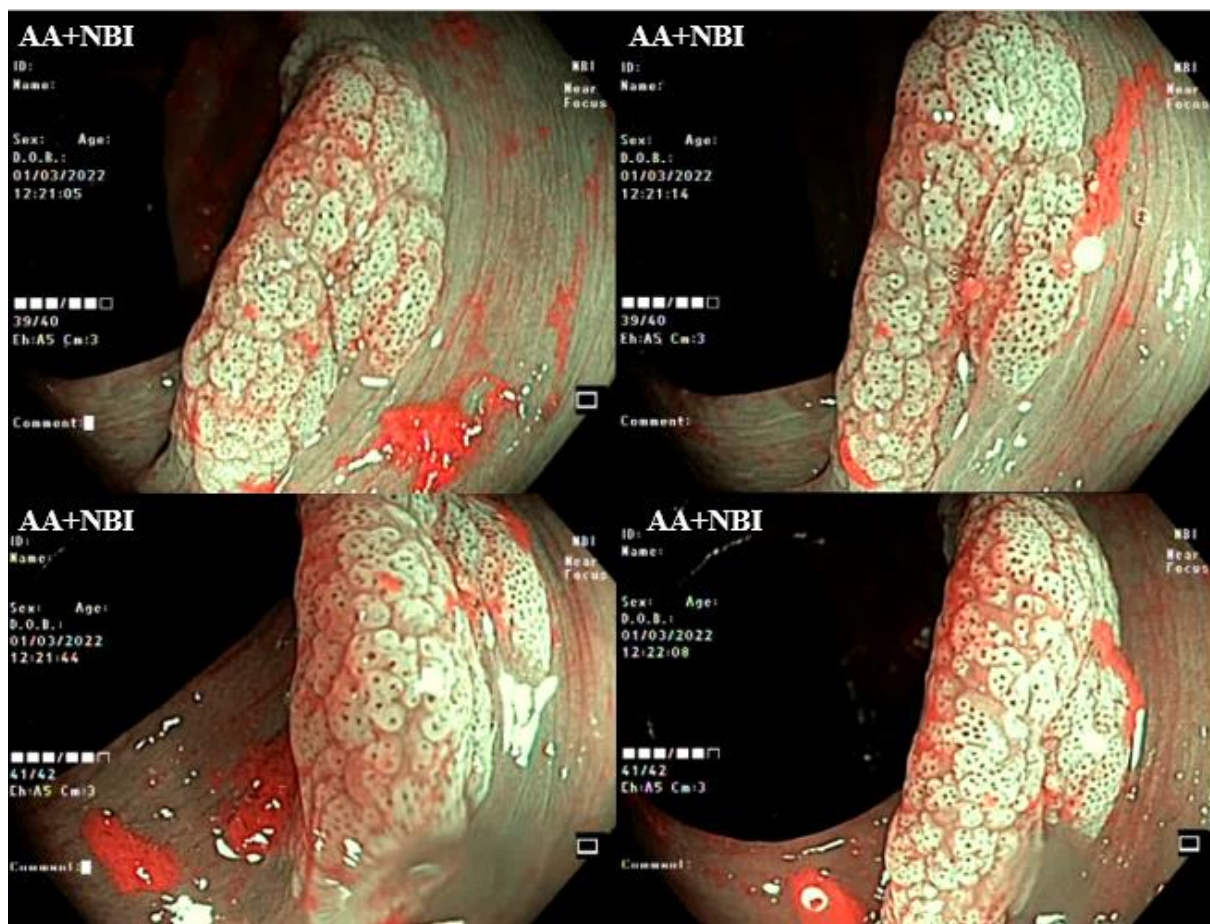


Умерено диференциран G2 аденокарцином в колон асценденс при пациентка с дългогодишен УК



Добре диференциран G1 аденокарцином на дебелото черво с отчасти муцинозен характер при пациентка с БК (А) оценка на лезията само с режим HD – WL преди впръскването на АА (В;С;D) оценка на лезията в режим NBI след впръскване с АА

### 13.3 Сератни лезии



Хиперплазиогенен полип при пациент с УК, оценен в режим NBI след впръскване с АА

## **14.1 Библиография**

### **от български източници**

- [I] Кадиян Х., Бакалов В., Михова А. Рак на дебелото черво при улцерозен колит. Съвременна медицина, 1991; 42(3), стр.73-74
- [II] Кадиян Х., Михова А. Болести на дебелото черво. Глава: Хронични възпалителни чревни заболявания. Коти ЕООД, 2015, стр.29-35
- [III] Киров К., Колоректални преканцерози. Новости в диагностиката, профилактиката и лечението, Глава 3- Възпалителни заболявания на дебелото черво и колоректален рак, Варна, 2017, стр. 29-49
- [IV] Иванова Ц., Бачурска С. Дебелочревен аденокарцином, асоцииран с хроничен улцерозен колит-клиничен случай, Медицински преглед, 2020; 56(4), стр.44-47
- [V] Стоянова Г., Методиев Д., Бошнакова Ц. Хроничният улцерозен колит и сератната полипоза на дебелото черво като преканцерози на колоректалния рак, Списание на Българско Онкологично Научно дружество, 2017; № 1, стр. 40-45
- [VI] Атанасова А. Хронични възпалителни заболявания на червата-поглед от XXI век (съвременни аспекти), Глава 8: Развитие на колоректален карцином на фона на хронично възпаление при язвен колит, Стено, Варна, 2015, стр.117-126
- [VII] Кръстев Н. Гастроентерология и хепатология, Глава болести на дебелото черво, Лакс бук, 2016, стр. 163
- [VIII] Митова В., Карагьозов П., Риск от колоректален карцином при пациенти с възпалителни чревни заболявания, MEDINFO, № 9/ 2018, стр. 62-63
- [IX] Въжаров И. Болестта на Крон – един век по-късно, Колоректален и интестинален карцином, Стено, Варна, 2017, стр.149-150
- [X] A. Atanassova, “The influence of miRNAs on the regulation of the immune system in inflammatory bowel disease,” *Varna Med. Forum*, vol. 9, no. 2, p. 20, 2020, doi: 10.14748/vmf.v9i2.6752.
- [XI] Стоянова Д., Дунков З., Факирова А., Христоскова Р., Кацаров К. Гигантска пост-инфламаторна полипоза при улцерозен колит-предизвикателство в ендоскопската практика, Българска хепатогastroентерология, № 1/ 2017, стр.13-17
- [XII] Пенчев П. Колоректален рак - ранна диагностика и профилактика, Гастроентерология и ендоскринология, № 2/ 2014, стр.41-45
- [XIII] Коцев И. „Канцерогенеза, скрининг и профилактика на колоректален и анален карцином, В: Клинично поведение при колоректален и анален карцином. Учебна книга 2011, Варна, 2011, стр.17-26

- [XIV] Кадиян Х., Стоянов С., Спасова З., Чавушян А., Драганов Вл., „Азатиоприн и възпалителни чревни заболявания, Българска хепато-гастроентерология, № 2/ 2006, стр.46-49
- [XV] Наков Р., Герова В., Медикаментозно лечение на болест на Крон, Списание МД, № 6/ 2014, стр. 99-102
- [XVI] Коцев И. Съвременна класификация и индекси за оценка на възпалителните чревни заболявания, MEDINFO, № 11/2015, стр.6-15
- [XVII] Диагностичен и терапевтичен алгоритъм (консенсус). Българско научно дружество по гастроентерология. Хронични възпалителни заболявания на червата – улцерозен колит и болест на Крон.Българска хепатогastroентерология, кн.2, 2010, 47-55.

## 14.2 Библиография

### от чужди източници

- [1] S. Wilks, “Morbid appearances in the intestine of Miss Bankes,” *London Med. Gaz.*, vol. 2, no. 264, 1859.
- [2] S. Wilks and W. Moxon, “Lectures on Pathological Anatomy,” *LANE Libr.*, 1875.
- [3] B. B. CROHN and H. ROSENBERG, “THE SIGMOIDOSCOPIC PICTURE OF CHRONIC ULCERATIVE COLITIS (NON-SPECIFIC),” *Am. J. Med. Sci.*, vol. 170, no. 2, pp. 220–227, Aug. 1925, doi: 10.1097/00000441-192508010-00006.
- [4] J. Arnold Bargen, “Chronic ulcerative colitis associated with malignant disease,” *Dis. Colon Rectum*, vol. 37, no. 7, pp. 727–730, 1994, doi: 10.1007/BF02054420.
- [5] B. B. CROHN, “REGIONAL ILEITIS,” *J. Am. Med. Assoc.*, vol. 99, no. 16, p. 1323, Oct. 1932, doi: 10.1001/jama.1932.02740680019005.
- [6] S. WARREN and S. C. SOMMERS, “Cicatrizing enteritis as a pathologic entity; analysis of 120 cases,” *Am. J. Pathol.*, 1948.
- [7] B. C. Morson and L. S. Pang, “Rectal biopsy as an aid to cancer control in ulcerative colitis,” *Gut*, 1967, doi: 10.1136/gut.8.5.423.
- [8] M. Tada, S. Katoh, Y. Kohli, and K. Kawai, “On the Dye Spraying Method in Colonofiberscopy,” *Endoscopy*, 1976, doi: 10.1055/s-0028-1098379.
- [9] P. Yan *et al.*, “Whole exome sequencing of ulcerative colitis-associated colorectal cancer based on novel somatic mutations identified in Chinese patients,” *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 25, no. 8, pp. 1293–1301, 2019, doi: 10.1093/ibd/izz020.
- [10] L. Laine, T. Kaltenbach, A. Barkun, K. R. McQuaid, V. Subramanian, and R. Soetikno, “SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease,” *Gastroenterology*, 2015, doi: 10.1053/j.gastro.2015.01.031.

- [11] F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre, and A. Jemal, "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries," *CA. Cancer J. Clin.*, 2018, doi: 10.3322/caac.21492.
- [12] Y. Zhen, C. Luo, and H. Zhang, "Early detection of ulcerative colitis-associated colorectal cancer," *Gastroenterol. Rep.*, vol. 6, no. 2, pp. 83–92, May 2018, doi: 10.1093/gastro/goy010.
- [13] C. Breynaert, S. Venneire, P. Rutgeerts, and G. Van Assche, "Dysplasia and colorectal cancer in inflammatory bowel disease: A result of inflammation or an intrinsic risk?," *Acta Gastro-Enterologica Belgica*. 2008.
- [14] G. G. Kaplan, "The global burden of IBD: From 2015 to 2025," *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 12, no. 12, pp. 720–727, 2015, doi: 10.1038/nrgastro.2015.150.
- [15] P. Bansal and A. Sonnenberg, "Risk factors of colorectal cancer in inflammatory bowel disease," *Am. J. Gastroenterol.*, 1996, doi: 10.1016/s0022-3468(97)90054-3.
- [16] O. Broström, R. Löfberg, B. Nordenvall, Å. Öst, and G. Hellers, "The Risk of Colorectal Cancer in Ulcerative Colitis: An Epidemiologic Study," *Scand. J. Gastroenterol.*, vol. 22, no. 10, pp. 1193–1199, Jan. 1987, doi: 10.3109/00365528708996463.
- [17] G. J. Devroede, W. F. Taylor, W. G. Sauer, R. J. Jackman, and G. B. Stickler, "Cancer Risk and Life Expectancy of Children with Ulcerative Colitis," *N. Engl. J. Med.*, vol. 285, no. 1, pp. 17–21, Jul. 1971, doi: 10.1056/NEJM197107012850103.
- [18] A. Ekbom, H. O. Adami, C. Helmick, and M. Zack, "Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement," *Lancet*, 1990, doi: 10.1016/0140-6736(90)91889-I.
- [19] A. Ekbom, "Risk factors and distinguishing features of cancer in IBD," *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 4, no. 3, pp. 235–243, 1998, doi: 10.1097/00054725-199808000-00007.
- [20] A. J. Greenstein, D. B. Sachar, H. Smith, H. D. Janowitz, and A. H. Aufses, "A comparison of cancer risk in crohn's disease and ulcerative colitis," *Cancer*, vol. 48, no. 12, pp. 2742–2745, Dec. 1981, doi: 10.1002/1097-0142(19811215)48:12<2742::AID-CNCR2820481231>3.0.CO;2-P.
- [21] B. A. Lashner, "Risk factors for small bowel cancer in Crohn's disease," *Dig. Dis. Sci.*, vol. 37, no. 8, pp. 1179–1184, 1992, doi: 10.1007/BF01296557.
- [22] P. Munkholm, E. Langholz, M. Davidsen, and V. Binder, "Intestinal cancer risk and mortality in patients with Crohn's disease," *Gastroenterology*, 1993, doi: 10.1016/0016-5085(93)91068-S.
- [23] A. Ekbom, C. Helmick, M. Zack, and H. O. Adami, "Ulcerative colitis and colorectal cancer: A Population-Based Study," *N. Engl. J. Med.*, 1990, doi: 10.1056/NEJM199011013231802.
- [24] K. H. Katsanos *et al.*, "Inflammatory bowel disease-related dysplasia and cancer: A referral center study in northwestern Greece," *Eur. J. Intern. Med.*, vol. 16, no. 3, pp. 170–175, 2005, doi: 10.1016/j.ejim.2004.09.016.
- [25] T. Sawicki, M. Ruszkowska, A. Danielewicz, E. Niedźwiedzka, T. Arłukowicz, and K. E. Przybyłowicz, "A review of colorectal cancer in terms of epidemiology, risk factors, development, symptoms and diagnosis," *Cancers (Basel)*, vol. 13, no. 9, pp. 1–23, 2021, doi: 10.3390/cancers13092025.
- [26] A. Driessen, K. P. Geboes, O. Dewit, and A. Jouret-Mourin, "Dysplasia in inflammatory bowel disease," *Colitis A Pract. Approach to Colon Ileum Biopsy Interpret.*, vol. LXXX, no. June, pp. 141–154, 2018, doi: 10.1007/978-3-319-89503-1\_9.
- [27] N. J. Samadder *et al.*, "Family History Associates With Increased Risk of Colorectal Cancer in Patients With Inflammatory Bowel Diseases," *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 17, no. 9, pp. 1807–1813.e1, 2019, doi: 10.1016/j.cgh.2018.09.038.
- [28] M. Taborrelli *et al.*, "Risk of intestinal and extra-intestinal cancers in patients with

- inflammatory bowel diseases: A population-based cohort study in northeastern Italy,” *PLoS One*, vol. 15, no. 6, pp. 1–14, 2020, doi: 10.1371/journal.pone.0235142.
- [29] C. L. Wheat, K. Clark-Snustad, B. Devine, D. Grembowski, T. A. Thornton, and C. W. Ko, “Worldwide Incidence of Colorectal Cancer, Leukemia, and Lymphoma in Inflammatory Bowel Disease: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis,” *Gastroenterol. Res. Pract.*, vol. 2016, no. Cd, 2016, doi: 10.1155/2016/1632439.
- [30] S. Söderlund *et al.*, “Decreasing Time-Trends of Colorectal Cancer in a Large Cohort of Patients With Inflammatory Bowel Disease,” *Gastroenterology*, vol. 136, no. 5, pp. 1561–1567, May 2009, doi: 10.1053/j.gastro.2009.01.064.
- [31] M. W. M. D. Lutgens, M. G. H. van Oijen, G. J. M. G. van der Heijden, F. P. Vleggaar, P. D. Siersema, and B. Oldenburg, “Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies,” *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 19, no. 4, pp. 789–799, 2013, doi: 10.1097/MIB.0b013e31828029c0.
- [32] K. H. Katsanos *et al.*, “Cancer in inflammatory bowel disease 15 years after diagnosis in a population-based European Collaborative follow-up study,” *J. Crohn’s Colitis*, vol. 5, no. 5, pp. 430–442, 2011, doi: 10.1016/j.crohns.2011.04.013.
- [33] J. A. Eaden, “The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis,” *Gut*, vol. 48, no. 4, pp. 526–535, Apr. 2001, doi: 10.1136/gut.48.4.526.
- [34] S. Bopanna, A. N. Ananthakrishnan, S. Kedia, V. Yajnik, and V. Ahuja, “Risk of colorectal cancer in Asian patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis,” *Lancet Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 2, no. 4, pp. 269–276, 2017, doi: 10.1016/S2468-1253(17)30004-3.
- [35] S. Y. Loo *et al.*, “Risk of Malignant Cancers in Inflammatory Bowel Disease,” *J. Crohn’s Colitis*, vol. 13, no. 10, pp. 1302–1310, 2019, doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz058.
- [36] F. T. De Dombal, “Ulcerative Colitis: Epidemiology and Aetiology, Course and Prognosis,” *Br. Med. J.*, 1971, doi: 10.1136/bmj.1.5750.649.
- [37] T. Jess, C. Rungoe, and L. Peyrin-Biroulet, “Risk of Colorectal Cancer in Patients With Ulcerative Colitis: A Meta-analysis of Population-Based Cohort Studies,” *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2012, doi: 10.1016/j.cgh.2012.01.010.
- [38] C. Castaño-Milla, M. Chaparro, and J. P. Gisbert, “Systematic review with meta-Analysis: The declining risk of colorectal cancer in ulcerative colitis,” *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2014, doi: 10.1111/apt.12651.
- [39] C. P. Selinger *et al.*, “Long-term Follow-up Reveals Low Incidence of Colorectal Cancer, but Frequent Need for Resection, Among Australian Patients With Inflammatory Bowel Disease,” *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2014, doi: 10.1016/j.cgh.2013.05.017.
- [40] Q. Zhou *et al.*, “Risk of Colorectal Cancer in Ulcerative Colitis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis,” *Gastroenterol. Res. Pract.*, vol. 2019, 2019, doi: 10.1155/2019/5363261.
- [41] C. H. R. Choi *et al.*, “Forty-year analysis of colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis: An updated overview,” *American Journal of Gastroenterology*. 2015, doi: 10.1038/ajg.2015.65.
- [42] Q. Zhang, S. Sha, B. Xu, S. Liang, and K. Wu, “Prevalence of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: A retrospective, monocenter study in China,” *J. Cancer Res. Ther.*, 2015, doi: 10.4103/0973-1482.143345.
- [43] B. J. Kim *et al.*, “Trends of ulcerative colitis-associated colorectal cancer in Korea: A KASID study,” *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2009, doi: 10.1111/j.1440-1746.2008.05730.x.
- [44] S. C. Wei, M. J. Shieh, M. C. Chang, Y. T. Chang, C. Y. Wang, and J. M. Wong, “Long-term follow-up of ulcerative colitis in Taiwan,” *J. Chinese Med. Assoc.*, 2012, doi: 10.1016/j.jcma.2012.02.017.

- [45] P. Klepp *et al.*, “Risk of colorectal cancer in a population-based study 20 years after diagnosis of ulcerative colitis: Results from the IBSEN study,” *BMJ Open Gastroenterol.*, vol. 7, no. 1, pp. 1–6, 2020, doi: 10.1136/bmjgast-2019-000361.
- [46] M. Barral *et al.*, “Gastrointestinal cancers in inflammatory bowel disease: An update with emphasis on imaging findings,” *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2016, doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.08.005.
- [47] D. D. Weedon, R. G. Shorter, D. M. Ilstrup, K. A. Huizenga, and W. F. Taylor, “Crohn’s Disease and Cancer,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 289, no. 21, pp. 1099–1103, 1973, doi: 10.1056/nejm197311222892101.
- [48] T. Jess, M. Gamborg, P. Matzen, P. Munkholm, and T. I. A. Sørensen, “Increased risk of intestinal cancer in Crohn’s disease: A meta-analysis of population-based cohort studies,” *Am. J. Gastroenterol.*, 2005, doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.00287.x.
- [49] C. Canavan, K. R. Abrams, and J. Mayberry, “Meta-analysis: Colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn’s disease,” *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2006, doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.02854.x.
- [50] A. C. Von Roon, G. Reese, J. Teare, V. Constantinides, A. W. Darzi, and P. P. Tekkis, “The risk of cancer in patients with Crohn’s disease,” *Dis. Colon Rectum*, 2007, doi: 10.1007/s10350-006-0848-z.
- [51] M. G. Laukoetter *et al.*, “Intestinal Cancer Risk in Crohn’s Disease: A Meta-Analysis,” *J. Gastrointest. Surg.*, 2011, doi: 10.1007/s11605-010-1402-9.
- [52] M. Uchino *et al.*, “Intestinal cancer in patients with Crohn’s disease: A systematic review and meta-analysis,” *J. Gastroenterol. Hepatol.*, pp. 0–2, 2020, doi: 10.1111/jgh.15229.
- [53] L. M. Coussens and Z. Werb, “Inflammation and cancer,” *Nature*. 2002, doi: 10.1038/nature01322.
- [54] H. Lu, W. Ouyang, and C. Huang, “Inflammation, a key event in cancer development,” *Mol. Cancer Res.*, vol. 4, no. 4, pp. 221–233, 2006, doi: 10.1158/1541-7786.MCR-05-0261.
- [55] F. Balkwill and A. Mantovani, “Inflammation and cancer: Back to Virchow?,” *Lancet*. 2001, doi: 10.1016/S0140-6736(00)04046-0.
- [56] S. H. Itzkowitz and X. Yio, “Inflammation and cancer - IV. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: The role of inflammation,” *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2004, doi: 10.1152/ajpgi.00079.2004.
- [57] M. Romano *et al.*, “From inflammation to cancer in inflammatory bowel disease: Molecular perspectives,” *Anticancer Res.*, vol. 36, no. 4, pp. 1447–1460, 2016.
- [58] S. C. Shah and S. H. Itzkowitz, “Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease: Mechanisms and Management,” *Gastroenterology*, vol. 162, no. 3, pp. 715–730.e3, 2022, doi: 10.1053/j.gastro.2021.10.035.
- [59] L. Beaugerie and S. H. Itzkowitz, “Cancers Complicating Inflammatory Bowel Disease,” *N. Engl. J. Med.*, 2015, doi: 10.1056/nejmra1403718.
- [60] L. Du, J. J. Kim, J. Shen, B. Chen, and N. Dai, “KRAS and TP53 mutations in inflammatory bowel disease- associated colorectal cancer : a meta-analysis,” vol. 8, no. 13, pp. 22175–22186, 2017.
- [61] Y. Wu *et al.*, “The role of autophagy in colitis-associated colorectal cancer,” *Signal Transduct. Target. Ther.*, vol. 3, no. 1, 2018, doi: 10.1038/s41392-018-0031-8.
- [62] M. Karin and F. R. Greten, “NF- $\kappa$ B: Linking inflammation and immunity to cancer development and progression,” *Nature Reviews Immunology*. 2005, doi: 10.1038/nri1703.
- [63] S. I. Grivennikov, F. R. Greten, and M. Karin, “Immunity, Inflammation, and Cancer,” *Cell*. 2010, doi: 10.1016/j.cell.2010.01.025.

- [64] T. A. Ullman and S. H. Itzkowitz, "Intestinal inflammation and cancer," *Gastroenterology*, 2011, doi: 10.1053/j.gastro.2011.01.057.
- [65] C. Luo and H. Zhang, "The Role of Proinflammatory Pathways in the Pathogenesis of Colitis-Associated Colorectal Cancer," *Mediators Inflamm.*, vol. 2017, 2017, doi: 10.1155/2017/5126048.
- [66] L. Klampfer, "Cytokines, Inflammation and Colon Cancer," *Curr. Cancer Drug Targets*, vol. 11, no. 4, pp. 451–464, 2011, doi: 10.2174/156800911795538066.
- [67] T. Hirano, D. Hirayama, K. Wagatsuma, T. Yamakawa, Y. Yokoyama, and H. Nakase, "Immunological Mechanisms in Inflammation-Associated Colon Carcinogenesis," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 21, no. 9, p. 3062, Apr. 2020, doi: 10.3390/ijms21093062.
- [68] M. Buchert, C. J. Burns, and M. Ernst, "Targeting JAK kinase in solid tumors: Emerging opportunities and challenges," *Oncogene*. 2016, doi: 10.1038/onc.2015.150.
- [69] M. J. Waldner and M. F. Neurath, "Master regulator of intestinal disease: IL-6 in chronic inflammation and cancer development," *Semin. Immunol.*, vol. 26, no. 1, pp. 75–79, Feb. 2014, doi: 10.1016/j.smim.2013.12.003.
- [70] D. E. Johnson, R. A. O'Keefe, and J. R. Grandis, "Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signalling axis in cancer," *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, vol. 15, no. 4, pp. 234–248, 2018, doi: 10.1038/nrclinonc.2018.8.
- [71] C. Becker *et al.*, "IL-6 signaling promotes tumor growth in colorectal cancer," *Cell Cycle*, 2005, doi: 10.4161/cc.4.2.1413.
- [72] C. Becker *et al.*, "TGF- $\beta$  suppresses tumor progression in colon cancer by inhibition of IL-6 trans-signaling," *Immunity*, 2004, doi: 10.1016/j.immuni.2004.07.020.
- [73] K. Kusugami *et al.*, "Elevation of interleukin-6 in inflammatory bowel disease is macrophage- and epithelial cell-dependent," *Dig. Dis. Sci.*, vol. 40, no. 5, pp. 949–959, 1995, doi: 10.1007/BF02064182.
- [74] Y. C. Chung and Y. F. Chang, "Serum interleukin-6 levels reflect the disease status of colorectal cancer," *J. Surg. Oncol.*, 2003, doi: 10.1002/jso.10269.
- [75] S. Grivennikov *et al.*, "IL-6 and Stat3 Are Required for Survival of Intestinal Epithelial Cells and Development of Colitis-Associated Cancer," *Cancer Cell*, 2009, doi: 10.1016/j.ccr.2009.01.001.
- [76] J. Bollrath *et al.*, "gp130-Mediated Stat3 Activation in Enterocytes Regulates Cell Survival and Cell-Cycle Progression during Colitis-Associated Tumorigenesis," *Cancer Cell*, 2009, doi: 10.1016/j.ccr.2009.01.002.
- [77] M. Kusunoki, *Colitis-Associated Cancer*. Tokyo: Springer Japan, 2016.
- [78] H. Baumann and J. Gauldie, "The acute phase response," *Immunol. Today*, vol. 15, no. 2, pp. 74–80, Feb. 1994, doi: 10.1016/0167-5699(94)90137-6.
- [79] A. Paradisi *et al.*, "Netrin-1 up-regulation in inflammatory bowel diseases is required for colorectal cancer progression," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2009, doi: 10.1073/pnas.0901767106.
- [80] A. Rostom *et al.*, "Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors for primary prevention of colorectal cancer: A systematic review prepared for the U.S. Preventive Services Task Force," *Annals of Internal Medicine*. 2007, doi: 10.7326/0003-4819-146-5-200703060-00010.
- [81] B. F. Cole *et al.*, "Aspirin for the chemoprevention of colorectal adenomas: Meta-analysis of the randomized trials," *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 101, no. 4, pp. 256–266, 2009, doi: 10.1093/jnci/djn485.
- [82] C. Bosetti, C. Santucci, S. Gallus, M. Martinetti, and C. La Vecchia, "Aspirin and the risk of colorectal and other digestive tract cancers: an updated meta-analysis through 2019," *Ann. Oncol.*, vol. 31, no. 5, pp. 558–568, 2020, doi: 10.1016/j.annonc.2020.02.012.

- [83] F. Y. Zaman, S. G. Orchard, A. Haydon, and J. R. Zalcberg, "Non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs in colorectal cancer: a review of clinical studies," *Br. J. Cancer*, no. June, pp. 1–9, Jun. 2022, doi: 10.1038/s41416-022-01882-8.
- [84] S. U. Islam, A. Shehzad, and Y. S. Lee, "Prostaglandin E2 inhibits resveratrol-induced apoptosis through activation of survival signaling pathways in HCT-15 cell lines," *Animal Cells Syst. (Seoul)*, vol. 19, no. 6, pp. 374–384, 2015, doi: 10.1080/19768354.2015.1101398.
- [85] S. Ohno *et al.*, "Multiple roles of cyclooxygenase-2 in endometrial cancer," *Anticancer Res.*, vol. 25, no. 6 A, pp. 3679–3687, 2005.
- [86] H. Katoh, D. Wang, T. Daikoku, H. Sun, S. K. Dey, and R. N. DuBois, "CXCR2-Expressing Myeloid-Derived Suppressor Cells Are Essential to Promote Colitis-Associated Tumorigenesis," *Cancer Cell*, vol. 24, no. 5, pp. 631–644, 2013, doi: 10.1016/j.ccr.2013.10.009.
- [87] D. Wang *et al.*, "CXCL1 induced by prostaglandin E2 promotes angiogenesis in colorectal cancer," *J. Exp. Med.*, vol. 203, no. 4, pp. 941–951, 2006, doi: 10.1084/jem.20052124.
- [88] M. S. Lener, "PPAR $\delta$  and PGE2 signaling pathways communicate and connect inflammation to colorectal cancer," *Inflamm. Cell Signal.*, vol. 176, no. 1, pp. 139–148, Oct. 2014, doi: 10.14800/ics.338.
- [89] S. N. Agoff *et al.*, "The role of cyclooxygenase 2 in ulcerative colitis-associated neoplasia," *Am. J. Pathol.*, 2000, doi: 10.1016/S0002-9440(10)64587-7.
- [90] C. Bezzio, S. Festa, S. Saibeni, and C. Papi, "Chemoprevention of colorectal cancer in ulcerative colitis: digging deep in current evidence," *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*. 2017, doi: 10.1080/17474124.2017.1292129.
- [91] F. S. Velayos *et al.*, "Predictive and Protective Factors Associated With Colorectal Cancer in Ulcerative Colitis: A Case-Control Study," *Gastroenterology*, vol. 130, no. 7, pp. 1941–1949, 2006, doi: 10.1053/j.gastro.2006.03.028.
- [92] S. I. Grivennikov *et al.*, "Adenoma-linked barrier defects and microbial products drive IL-23/IL-17-mediated tumour growth," *Nature*, 2012, doi: 10.1038/nature11465.
- [93] M. F. Neurath, "IL-23 in inflammatory bowel diseases and colon cancer," *Cytokine Growth Factor Rev.*, vol. 45, no. December, pp. 1–8, 2019, doi: 10.1016/j.cytogfr.2018.12.002.
- [94] B. Ljubic *et al.*, "Elevated Serum Level of IL-23 Correlates with Expression of VEGF in Human Colorectal Carcinoma," *Arch. Med. Res.*, 2010, doi: 10.1016/j.arcmed.2010.02.009.
- [95] E. Punkenburg *et al.*, "Batf-dependent Th17 cells critically regulate IL-23 driven colitis-associated colon cancer," *Gut*, 2016, doi: 10.1136/gutjnl-2014-308227.
- [96] S. Fujino *et al.*, "Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease," *Gut*, 2003, doi: 10.1136/gut.52.1.65.
- [97] J. Liu *et al.*, "IL-17 is associated with poor prognosis and promotes angiogenesis via stimulating VEGF production of cancer cells in colorectal carcinoma," *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2011, doi: 10.1016/j.bbrc.2011.03.021.
- [98] D. Saraggi *et al.*, "The molecular landscape of colitis-associated carcinogenesis," *Dig. Liver Dis.*, vol. 49, no. 4, pp. 326–330, 2017, doi: 10.1016/j.dld.2016.12.011.
- [99] M. Fukata and M. T. Abreu, "Role of Toll-like receptors in gastrointestinal malignancies," *Oncogene*. 2008, doi: 10.1038/sj.onc.1210908.
- [100] A. Chalaris, D. Schmidt-Arras, K. Yamamoto, and S. Rose-John, "Interleukin-6 trans-signaling and colonic cancer associated with inflammatory bowel disease," *Dig. Dis.*, vol. 30, no. 5, pp. 492–499, 2012, doi: 10.1159/000341698.
- [101] M. Fukata *et al.*, "Toll-Like Receptor-4 Promotes the Development of Colitis-Associated

- Colorectal Tumors,” *Gastroenterology*, 2007, doi: 10.1053/j.gastro.2007.09.008.
- [102] M. Fukata *et al.*, “Constitutive activation of epithelial TLR4 augments inflammatory responses to mucosal injury and drives colitis-associated tumorigenesis,” *Inflamm. Bowel Dis.*, 2011, doi: 10.1002/ibd.21527.
- [103] D. S. Keller, A. Windsor, R. Cohen, and M. Chand, “Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: review of the evidence,” *Techniques in Coloproctology*. 2019, doi: 10.1007/s10151-019-1926-2.
- [104] O. D. K. Maddocks, A. J. Short, M. S. Sonnenberg, S. Bader, and D. J. Harrison, “Attaching and effacing *Escherichia coli* downregulate DNA mismatch repair protein in vitro and are associated with colorectal adenocarcinomas in humans,” *PLoS One*, 2009, doi: 10.1371/journal.pone.0005517.
- [105] A. A. Khan *et al.*, “Colorectal cancer-inflammatory bowel disease nexus and felony of *Escherichia coli*,” *Life Sci.*, vol. 180, pp. 60–67, 2017, doi: 10.1016/j.lfs.2017.05.016.
- [106] M. L. Richard *et al.*, “Mucosa-associated microbiota dysbiosis in colitis associated cancer,” *Gut Microbes*, vol. 9, no. 2, pp. 131–142, 2018, doi: 10.1080/19490976.2017.1379637.
- [107] R. Yaeger *et al.*, “Genomic Alterations Observed in Colitis-Associated Cancers Are Distinct From Those Found in Sporadic Colorectal Cancers and Vary by Type of Inflammatory Bowel Disease,” *Gastroenterology*, 2016, doi: 10.1053/j.gastro.2016.04.001.
- [108] D. L. Worthley and B. A. Leggett, “Colorectal cancer: molecular features and clinical opportunities,” *Clin. Biochem. Rev.*, vol. 31, no. 2, pp. 31–8, 2010, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20498827%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2874430>.
- [109] J. P. Issa, “Colon cancer: It’s CINor CIMP,” *Clin. Cancer Res.*, vol. 14, no. 19, pp. 5939–5940, 2008, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1596.
- [110] K. Konishi, L. Shen, S. Wang, S. J. Meltzer, N. Harpaz, and J. P. J. Issa, “Rare CpG Island Methylator Phenotype in Ulcerative Colitis-Associated Neoplasias,” *Gastroenterology*, 2007, doi: 10.1053/j.gastro.2007.01.035.
- [111] J. A. Sanchez, K. L. DeJulius, M. Bronner, J. M. Church, and M. F. Kalady, “Relative role of methylator and tumor suppressor pathways in ulcerative colitis-associated colon cancer,” *Inflamm. Bowel Dis.*, 2011, doi: 10.1002/ibd.21526.
- [112] R. F. Willenbacher *et al.*, “Genomic instability is an early event during the progression pathway of ulcerative-colitis-related neoplasia,” *Am. J. Pathol.*, 1999, doi: 10.1016/S0002-9440(10)65438-7.
- [113] R. A. Risques *et al.*, “Ulcerative Colitis Is a Disease of Accelerated Colon Aging: Evidence From Telomere Attrition and DNA Damage,” *Gastroenterology*, vol. 135, no. 2, pp. 410–418, Aug. 2008, doi: 10.1053/j.gastro.2008.04.008.
- [114] Y. Kinouchi *et al.*, “Telomere shortening in the colonic mucosa of patients with ulcerative colitis,” *J. Gastroenterol.*, 1998, doi: 10.1007/s005350050094.
- [115] M. Yashiro, “Molecular Alterations of Colorectal Cancer with Inflammatory Bowel Disease,” *Dig. Dis. Sci.*, vol. 60, no. 8, pp. 2251–2263, 2015, doi: 10.1007/s10620-015-3646-4.
- [116] G. C. Burmer *et al.*, “Neoplastic progression in ulcerative colitis: Histology, DNA content, and loss of a p53 allele,” *Gastroenterology*, 1992, doi: 10.1016/0016-5085(92)91184-6.
- [117] J. Yin *et al.*, “p53 Point mutations in dysplastic and cancerous ulcerative colitis lesions,” *Gastroenterology*, 1993, doi: 10.1016/0016-5085(93)90639-T.
- [118] T. A. Brentnall *et al.*, “Mutations in the p53 gene: An early marker of neoplastic progression in ulcerative colitis,” *Gastroenterology*, 1994, doi: 10.1016/0016-

- 5085(94)90161-9.
- [119] S. P. Hussain *et al.*, “Increased p53 mutation load in noncancerous colon tissue from ulcerative colitis: A cancer-prone chronic inflammatory disease,” *Cancer Res.*, 2000.
- [120] X. Lu, Y. Yu, and S. Tan, “p53 expression in patients with ulcerative colitis - associated with dysplasia and carcinoma: a systematic meta-analysis,” pp. 1–8, 2017, doi: 10.1186/s12876-017-0665-y.
- [121] M. Nebbia, N. A. Yassin, and A. Spinelli, “Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease,” *Clin. Colon Rectal Surg.*, vol. 33, no. 05, pp. 305–317, Sep. 2020, doi: 10.1055/s-0040-1713748.
- [122] D. E. Aust *et al.*, “The APC/ $\beta$ -catenin pathway in ulcerative colitis-related colorectal carcinomas: A mutational analysis,” *Cancer*, vol. 94, no. 5, pp. 1421–1427, 2002, doi: 10.1002/cncr.10334.
- [123] S. Yamada, M. Yashiro, K. Maeda, Y. Nishiguchi, and K. Hirakawa, “A novel high-specificity approach for colorectal neoplasia: Detection of K-ras2 oncogene mutation in normal mucosa,” *Int. J. Cancer*, vol. 113, no. 6, pp. 1015–1021, 2005, doi: 10.1002/ijc.20666.
- [124] J. Chen, C. Compton, E. Cheng, F. Fromowitz, and M. V. Viola, “c-Ki-ras mutations in dysplastic fields and cancers in ulcerative colitis,” *Gastroenterology*, 1992, doi: 10.1016/0016-5085(92)90323-Q.
- [125] N. Umetani *et al.*, “Genetic alterations in ulcerative colitis-associated neoplasia focusing on APC, K-ras gene and microsatellite instability,” *Japanese J. Cancer Res.*, 1999, doi: 10.1111/j.1349-7006.1999.tb00681.x.
- [126] J. Ye *et al.*, “Tissue gene mutation profiles in patients with colorectal cancer and their clinical implications,” *Biomed. Reports*, vol. 13, no. 1, pp. 43–48, 2020, doi: 10.3892/br.2020.1303.
- [127] L. H. Biller and D. Schrag, “Diagnosis and Treatment of Metastatic Colorectal Cancer,” *JAMA*, vol. 325, no. 7, p. 669, Feb. 2021, doi: 10.1001/jama.2021.0106.
- [128] M. Meng, K. Zhong, T. Jiang, Z. Liu, H. Y. Kwan, and T. Su, “The current understanding on the impact of KRAS on colorectal cancer,” *Biomed. Pharmacother.*, vol. 140, no. February, p. 111717, 2021, doi: 10.1016/j.biopha.2021.111717.
- [129] H. J. N. Andreyev *et al.*, “Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer: The ‘RASCAL II’ study,” *Br. J. Cancer*, vol. 85, no. 5, pp. 692–696, 2001, doi: 10.1054/bjoc.2001.1964.
- [130] H. J. N. Andreyev, A. R. Norman, D. Cunningham, J. R. Oates, and P. A. Clarke, “Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer: The multicenter ‘RASCAL’ study,” *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 90, no. 9, pp. 675–684, 1998, doi: 10.1093/jnci/90.9.675.
- [131] J.-Y. Douillard *et al.*, “Panitumumab–FOLFOX4 Treatment and RAS Mutations in Colorectal Cancer,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 369, no. 11, pp. 1023–1034, 2013, doi: 10.1056/nejmoa1305275.
- [132] E. Van Cutsem *et al.*, “Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 33, no. 7, pp. 692–700, 2015, doi: 10.1200/JCO.2014.59.4812.
- [133] S. Sebastian *et al.*, “Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: Results of the 3rd ECCO pathogenesis scientific workshop (I),” *J. Crohn’s Colitis*, vol. 8, no. 1, pp. 5–18, 2014, doi: 10.1016/j.crohns.2013.04.008.
- [134] C. E. Rubin *et al.*, “DNA aneuploidy in colonic biopsies predicts future development of dysplasia in ulcerative colitis,” *Gastroenterology*, vol. 103, no. 5, pp. 1611–1620, 1992, doi: 10.1016/0016-5085(92)91185-7.
- [135] T. Ishitsuka, H. Kashiwagi, and F. Konishi, “Microsatellite instability in inflamed and

- neoplastic epithelium in ulcerative colitis,” *J. Clin. Pathol.*, 2001, doi: 10.1136/jcp.54.7.526.
- [136] J. C. Barrett *et al.*, “Genome-wide association study of ulcerative colitis identifies three new susceptibility loci, including the HNF4A region,” *Nat. Genet.*, vol. 41, no. 12, pp. 1330–1334, 2009, doi: 10.1038/ng.483.
- [137] T. M. Connelly *et al.*, “Ulcerative colitis neoplasia is not associated with common inflammatory bowel disease single-nucleotide polymorphisms,” *Surg. (United States)*, vol. 156, no. 2, pp. 253–262, 2014, doi: 10.1016/j.surg.2014.03.017.
- [138] P. Archanioti, M. Gazouli, G. Theodoropoulos, A. Vaiopoulou, and N. Nikiteas, “MicroRNAs as regulators and possible diagnostic bio-markers in inflammatory bowel disease,” *J. Crohn’s Colitis*, vol. 5, no. 6, pp. 520–524, 2011, doi: 10.1016/j.crohns.2011.05.007.
- [139] L. F. Gulyaeva and N. E. Kushlinskiy, “Regulatory mechanisms of microRNA expression,” *J. Transl. Med.*, vol. 14, no. 1, pp. 1–10, 2016, doi: 10.1186/s12967-016-0893-x.
- [140] T. Yu, P. Ma, D. Wu, Y. Shu, and W. Gao, “Functions and mechanisms of microRNA-31 in human cancers,” *Biomed. Pharmacother.*, vol. 108, no. September, pp. 1162–1169, 2018, doi: 10.1016/j.biopha.2018.09.132.
- [141] A. Link and A. Goel, “microRNA in Gastrointestinal Cancer,” 2013, pp. 221–268.
- [142] J. A. Weber *et al.*, “The MicroRNA Spectrum in 12 Body Fluids,” *Clin. Chem.*, vol. 56, no. 11, pp. 1733–1741, Nov. 2010, doi: 10.1373/clinchem.2010.147405.
- [143] D. Galimberti *et al.*, “Circulating miRNAs as Potential Biomarkers in Alzheimer’s Disease,” *J. Alzheimer’s Dis.*, vol. 42, no. 4, pp. 1261–1267, Oct. 2014, doi: 10.3233/JAD-140756.
- [144] C. N. Correia *et al.*, “Circulating microRNAs as Potential Biomarkers of Infectious Disease,” *Front. Immunol.*, vol. 8, Feb. 2017, doi: 10.3389/fimmu.2017.00118.
- [145] R. Liu *et al.*, “MicroRNA-15b Suppresses Th17 Differentiation and Is Associated with Pathogenesis of Multiple Sclerosis by Targeting O -GlcNAc Transferase,” *J. Immunol.*, vol. 198, no. 7, pp. 2626–2639, 2017, doi: 10.4049/jimmunol.1601727.
- [146] J. Hayes, P. P. Peruzzi, and S. Lawler, “MicroRNAs in cancer: Biomarkers, functions and therapy,” *Trends Mol. Med.*, vol. 20, no. 8, pp. 460–469, 2014, doi: 10.1016/j.molmed.2014.06.005.
- [147] T. Tsujino *et al.*, “MicroRNA-143/Musashi-2/KRAS cascade contributes positively to carcinogenesis in human bladder cancer,” *Cancer Sci.*, vol. 110, no. 7, pp. 2189–2199, 2019, doi: 10.1111/cas.14035.
- [148] C. Josse and V. Bours, “MicroRNAs and Inflammation in Colorectal Cancer,” 2016, pp. 53–69.
- [149] J. P. James, L. B. Riis, M. Malham, E. Høgdall, E. Langholz, and B. S. Nielsen, “MicroRNA biomarkers in IBD-differential diagnosis and prediction of colitis-associated cancer,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 21, no. 21, pp. 1–19, 2020, doi: 10.3390/ijms21217893.
- [150] P. M. Choi and M. P. Zelig, “Similarity of colorectal cancer in Crohn’s disease and ulcerative colitis: Implications for carcinogenesis and prevention,” *Gut*. 1994, doi: 10.1136/gut.35.7.950.
- [151] R. Ranjha, S. Aggarwal, S. Bopanna, V. Ahuja, and J. Paul, “Site-specific MicroRNA expression may lead to different subtypes in ulcerative colitis,” *PLoS One*, vol. 10, no. 11, 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0142869.
- [152] F. Wu *et al.*, “Peripheral blood MicroRNAs distinguish active ulcerative colitis and Crohn’s disease,” *Inflamm. Bowel Dis.*, 2011, doi: 10.1002/ibd.21450.
- [153] K. Wu, L. Li, and S. Li, “Circulating microRNA-21 as a biomarker for the detection of various carcinomas: an updated meta-analysis based on 36 studies,” *Tumor Biol.*, vol.

- 36, no. 3, pp. 1973–1981, 2015, doi: 10.1007/s13277-014-2803-2.
- [154] S. Volinia *et al.*, “A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 103, no. 7, pp. 2257–2261, 2006, doi: 10.1073/pnas.0510565103.
- [155] A. J. Schetter *et al.*, “MicroRNA expression profiles associated with prognosis and therapeutic outcome in colon adenocarcinoma,” *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, 2008, doi: 10.1001/jama.299.4.425.
- [156] V. Kulda *et al.*, “Relevance of miR-21 and miR-143 expression in tissue samples of colorectal carcinoma and its liver metastases,” *Cancer Genet. Cytogenet.*, vol. 200, no. 2, pp. 154–160, 2010, doi: 10.1016/j.cancergencyto.2010.04.015.
- [157] H. Shibuya, H. Iinuma, R. Shimada, A. Horiuchi, and T. Watanabe, “Clinicopathological and prognostic value of microRNA-21 and microRNA-155 in colorectal cancer,” *Oncology*, 2011, doi: 10.1159/000323283.
- [158] B. S. Nielsen *et al.*, “High levels of microRNA-21 in the stroma of colorectal cancers predict short disease-free survival in stage II colon cancer patients,” *Clinical and Experimental Metastasis*, vol. 28, no. 1, pp. 27–38, 2011, doi: 10.1007/s10585-010-9355-7.
- [159] T. Liu, D. Liu, S. Guan, and M. Dong, “Diagnostic role of circulating MiR-21 in colorectal cancer: a update meta-analysis,” *Ann. Med.*, vol. 53, no. 1, pp. 87–102, 2021, doi: 10.1080/07853890.2020.1828617.
- [160] H. Yan, X. Zhang, and Y. Xu, “Aberrant expression of miR-21 in patients with inflammatory bowel disease,” *Medicine (Baltimore)*, vol. 99, no. 17, p. e19693, Apr. 2020, doi: 10.1097/MD.00000000000019693.
- [161] T. X. Lu, A. Munitz, and M. E. Rothenberg, “MicroRNA-21 Is Up-Regulated in Allergic Airway Inflammation and Regulates IL-12p35 Expression,” *J. Immunol.*, vol. 182, no. 8, pp. 4994–5002, 2009, doi: 10.4049/jimmunol.0803560.
- [162] S. T. Hashimi, J. A. Fulcher, M. H. Chang, L. Gov, S. Wang, and B. Lee, “MicroRNA profiling identifies miR-34a and miR-21 and their target genes JAG1 and WNT1 in the coordinate regulation of dendritic cell differentiation,” *Blood*, vol. 114, no. 2, pp. 404–414, 2009, doi: 10.1182/blood-2008-09-179150.
- [163] F. J. Sheedy, “Turning 21: Induction of miR-21 as a key switch in the inflammatory response,” *Front. Immunol.*, vol. 6, no. JAN, pp. 1–10, 2015, doi: 10.3389/fimmu.2015.00019.
- [164] K. Schönauden, N. Le, U. Von Arnim, C. Schulz, P. Malfertheiner, and A. Link, “Circulating and fecal microRNAs as biomarkers for inflammatory bowel diseases,” *Inflammatory Bowel Diseases*, vol. 24, no. 7, pp. 1547–1557, 2018, doi: 10.1093/ibd/izy046.
- [165] C. Shi *et al.*, “Novel evidence for an oncogenic role of microRNA-21 in colitis-associated colorectal cancer,” *Gut*, vol. 65, no. 9, pp. 1470–1481, Sep. 2016, doi: 10.1136/gutjnl-2014-308455.
- [166] E. A. Hassan, A. S. El-Din Abd El-Rehim, E. F. Mohammed Kholef, and W. A. E. Elsewify, “Potential role of plasma miR-21 and miR-92a in distinguishing between irritable bowel syndrome, ulcerative colitis, and colorectal cancer,” *Gastroenterol. Hepatol. from Bed to Bench*, vol. 13, no. 2, pp. 147–154, 2020, doi: 10.22037/ghfbb.v13i2.1868.
- [167] E. M. Laurila and A. Kallioniemi, “The diverse role of miR-31 in regulating cancer associated phenotypes,” *Genes Chromosom. Cancer*, 2013, doi: 10.1002/gcc.22107.
- [168] M. H. Yang *et al.*, “Elevated microRNA-31 expression regulates colorectal cancer progression by repressing its target gene SATB2,” *PLoS One*, 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0085353.

- [169] M. Moloudizargari, J. Rahmani, M. H. Asghari, and A. Goel, "The prognostic role of miR-31 in colorectal cancer: the results of a meta-analysis of 4720 patients," *Epigenomics*, vol. 14, no. 2, pp. 101–112, Jan. 2022, doi: 10.2217/epi-2021-0277.
- [170] C. J. Wang, J. Stratmann, Z. G. Zhou, and X. F. Sun, "Suppression of microRNA-31 increases sensitivity to 5-FU at an early stage, and affects cell migration and invasion in HCT-116 colon cancer cells," *BMC Cancer*, vol. 10, no. 1, p. 616, 2010, doi: 10.1186/1471-2407-10-616.
- [171] A. V. Olaru *et al.*, "Dynamic changes in the expression of MicroRNA-31 during inflammatory bowel disease-associated neoplastic transformation," *Inflamm. Bowel Dis.*, 2011, doi: 10.1002/ibd.21359.
- [172] Y. Song, K. Jiang, B. Wang, W. Liu, and R. Lin, "miR-31 promotes tumorigenesis in ulcerative colitis-associated neoplasia via downregulation of SATB2," *Mol. Med. Rep.*, vol. 22, no. 6, pp. 4801–4809, Oct. 2020, doi: 10.3892/mmr.2020.11573.
- [173] "Cancer today. Global Cancer Observatory. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/home>."
- [174] J. D. Feuerstein and A. S. Cheifetz, *Cancer Screening in Inflammatory Bowel Disease*. 2019.
- [175] J. E. Axelrad and S. C. Shah, "Diagnosis and management of inflammatory bowel disease-associated neoplasia: considerations in the modern era," *Therap. Adv. Gastroenterol.*, vol. 13, no. 6, p. 175628482092077, Jan. 2020, doi: 10.1177/1756284820920779.
- [176] S. Söderlund *et al.*, "Inflammatory Bowel Disease Confers a Lower Risk of Colorectal Cancer to Females Than to Males," *Gastroenterology*, vol. 138, no. 5, pp. 1697–1703.e2, 2010, doi: 10.1053/j.gastro.2010.02.007.
- [177] M. J. Etchevers *et al.*, "Risk factors and characteristics of extent progression in ulcerative colitis," *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 15, no. 9, pp. 1320–1325, 2009, doi: 10.1002/ibd.20897.
- [178] T. Jess, J. Simonsen, K. T. Jorgensen, B. V. Pedersen, N. M. Nielsen, and M. Frisch, "Decreasing risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease over 30 years," *Gastroenterology*, vol. 143, no. 2, pp. 375–381.e1, 2012, doi: 10.1053/j.gastro.2012.04.016.
- [179] S. K. Murthy, J. D. Feuerstein, G. C. Nguyen, and F. S. Velayos, "AGA Clinical Practice Update on Endoscopic Surveillance and Management of Colorectal Dysplasia in Inflammatory Bowel Diseases: Expert Review," *Gastroenterology*, vol. 161, no. 3, pp. 1043–1051.e4, Sep. 2021, doi: 10.1053/j.gastro.2021.05.063.
- [180] F. Magro *et al.*, "Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders," *J. Crohn's Colitis*, vol. 11, no. 6, pp. 649–670, 2017, doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx008.
- [181] M. Rutter *et al.*, "Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis," *Gastroenterology*, 2004.
- [182] M. D. Rutter *et al.*, "Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: Endoscopic appearances help predict cancer risk," *Gut*, 2004, doi: 10.1136/gut.2003.038505.
- [183] R. B. Gupta *et al.*, "Histologic Inflammation Is a Risk Factor for Progression to Colorectal Neoplasia in Ulcerative Colitis: A Cohort Study," *Gastroenterology*, 2007, doi: 10.1053/j.gastro.2007.08.001.
- [184] T. Raine *et al.*, "ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment," *J. Crohn's Colitis*, vol. 16, no. 1, pp. 2–17, Jan. 2022, doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab178.
- [185] G. Roda *et al.*, "Systematic review with meta-analysis: proximal disease extension in

- limited ulcerative colitis,” *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2017, doi: 10.1111/apt.14063.
- [186] E. Safroneeva *et al.*, “Systematic analysis of factors associated with progression and regression of ulcerative colitis in 918 patients,” *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2015, doi: 10.1111/apt.13307.
- [187] O. Olén *et al.*, “Colorectal cancer in ulcerative colitis: a Scandinavian population-based cohort study,” *Lancet*, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(19)32545-0.
- [188] J. C. Lawrence, “Gastrointestinal polyps,” *Am. J. Surg.*, vol. 31, no. 3, pp. 499–536, Mar. 1936, doi: 10.1016/S0002-9610(36)80014-2.
- [189] D. S. Politis, K. H. Katsanos, E. V. Tsianos, and D. K. Christodoulou, “Pseudopolyps in inflammatory bowel diseases: Have we learned enough?,” *World J. Gastroenterol.*, vol. 23, no. 9, pp. 1541–1551, Mar. 2017, doi: 10.3748/wjg.v23.i9.1541.
- [190] M. E. de Jong, V. E. L. M. Gillis, L. A. A. P. Derikx, and F. Hoentjen, “No Increased Risk of Colorectal Neoplasia in Patients With Inflammatory Bowel Disease and Postinflammatory Polyps,” *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 26, no. 9, pp. 1383–1389, Aug. 2020, doi: 10.1093/ibd/izz261.
- [191] J. E. Baars *et al.*, “The risk of inflammatory bowel disease-related colorectal carcinoma is limited: Results from a nationwide nested case-control study,” *Am. J. Gastroenterol.*, 2011, doi: 10.1038/ajg.2010.428.
- [192] N. Jawad *et al.*, “PTU-124 Are pseudopolyps the source of tumorigenic mutations in ulcerative colitis?,” *Gut*, 2012, doi: 10.1136/gutjnl-2012-302514c.124.
- [193] M. Kusunoki *et al.*, “Occult Cancer in Localized Giant Pseudopolyposis,” *Am. J. Gastroenterol.*, 1992, doi: 10.1111/j.1572-0241.1992.tb02831.x.
- [194] J. Wyse, E. Lamoureux, P. H. Gordon, and A. Bitton, “Occult dysplasia in a localized giant pseudopolyp in Crohn’s colitis: A case report,” *Can. J. Gastroenterol.*, 2009, doi: 10.1155/2009/814894.
- [195] R. Mahmoud *et al.*, “No Association Between Pseudopolyps and Colorectal Neoplasia in Patients With Inflammatory Bowel Diseases,” *Gastroenterology*, vol. 156, no. 5, pp. 1333–1344.e3, Apr. 2019, doi: 10.1053/j.gastro.2018.11.067.
- [196] U. Broomé, G. Lindberg, and R. Löfberg, “Primary sclerosing cholangitis in ulcerative colitis-A risk factor for the development of dysplasia and DNA aneuploidy?,” *Gastroenterology*, 1992, doi: 10.1016/0016-5085(92)90308-L.
- [197] R. M. Soetikno, O. S. Lin, P. A. Heidenreich, H. S. Young, and M. O. Blackstone, “Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: A meta-analysis,” *Gastrointest. Endosc.*, 2002, doi: 10.1067/mge.2002.125367.
- [198] H. H. Zheng and X. L. Jiang, “Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: A meta-analysis of 16 observational studies,” *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 28, no. 4, pp. 383–390, 2016, doi: 10.1097/MEG.0000000000000576.
- [199] U. Navaneethan *et al.*, “Duration and severity of primary sclerosing cholangitis is not associated with risk of neoplastic changes in the colon in patients with ulcerative colitis,” *Gastrointest. Endosc.*, 2012, doi: 10.1016/j.gie.2012.01.015.
- [200] S. C. Shah *et al.*, “High Risk of Advanced Colorectal Neoplasia in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis Associated With Inflammatory Bowel Disease,” *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 16, no. 7, pp. 1106–1113.e3, 2018, doi: 10.1016/j.cgh.2018.01.023.
- [201] C. Palmela, F. Peerani, D. Castaneda, J. Torres, and S. H. Itzkowitz, “Inflammatory Bowel Disease and Primary Sclerosing Cholangitis: A Review of the Phenotype and Associated Specific Features,” *Gut Liver*, vol. 12, no. 1, pp. 17–29, Jan. 2018, doi:

- 10.5009/gnl16510.
- [202] P. G. K. Venkatesh, R. Jegadeesan, N. G. Gutierrez, M. R. Sanaka, and U. Navaneethan, "Natural history of low grade dysplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis," *J. Crohn's Colitis*, 2013, doi: 10.1016/j.crohns.2013.02.002.
- [203] M. M. H. Claessen *et al.*, "More right-sided IBD-associated colorectal cancer in patients with primary sclerosing cholangitis," *Inflamm. Bowel Dis.*, 2009, doi: 10.1002/ibd.20886.
- [204] B. B. Rao, B. Lashner, and K. V. Kowdley, "Reviewing the Risk of Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease after Liver Transplantation for Primary Sclerosing Cholangitis," *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 24, no. 2, pp. 269–276, 2018, doi: 10.1093/ibd/izx056.
- [205] L. Vitek, "Bile acid malabsorption in inflammatory bowel disease," *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 21, no. 2, pp. 476–483, 2015, doi: 10.1097/MIB.000000000000193.
- [206] T. T. Nguyen, T. T. Ung, N. H. Kim, and Y. Do Jung, "Role of bile acids in colon carcinogenesis," *World J. Clin. Cases*, vol. 6, no. 13, pp. 577–588, Nov. 2018, doi: 10.12998/wjcc.v6.i13.577.
- [207] J. R. F. Walters, A. M. Tasleem, O. S. Omer, W. G. Brydon, T. Dew, and C. W. le Roux, "A New Mechanism for Bile Acid Diarrhea: Defective Feedback Inhibition of Bile Acid Biosynthesis," *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 7, no. 11, pp. 1189–1194, 2009, doi: 10.1016/j.cgh.2009.04.024.
- [208] K. Boonstra *et al.*, "Population-based epidemiology, malignancy risk, and outcome of primary sclerosing cholangitis," *Hepatology*, 2013, doi: 10.1002/hep.26565.
- [209] E. Schrumpf and K. M. Boberg, "Hepatic and extrahepatic malignancies and primary sclerosing cholangitis," *Gut*, vol. 52, no. 2, p. 165, 2003, doi: 10.1136/gut.52.2.165.
- [210] W. R. Kim *et al.*, "A Revised Natural History Model for Primary Sclerosing Cholangitis," *Mayo Clin. Proc.*, vol. 75, no. 7, pp. 688–694, 2000, doi: 10.4065/75.7.688.
- [211] S. J. Zweers *et al.*, "Prolonged fibroblast growth factor 19 response in patients with primary sclerosing cholangitis after an oral chenodeoxycholic acid challenge," *Hepatol. Int.*, vol. 11, no. 1, pp. 132–140, 2017, doi: 10.1007/s12072-016-9769-7.
- [212] Y. Liu, M. Cao, Y. Cai, X. Li, C. Zhao, and R. Cui, "Dissecting the Role of the FGF19-FGFR4 Signaling Pathway in Cancer Development and Progression," *Front. Cell Dev. Biol.*, vol. 8, no. February, pp. 1–9, 2020, doi: 10.3389/fcell.2020.00095.
- [213] R. Pai, D. Dunlap, J. Qing, I. Mohtashemi, K. Hotzel, and D. M. French, "Inhibition of fibroblast growth factor 19 reduces tumor growth by modulating  $\beta$ -catenin signaling," *Cancer Res.*, vol. 68, no. 13, pp. 5086–5095, 2008, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-2325.
- [214] L. R. Desnoyers *et al.*, "Targeting FGF19 inhibits tumor growth in colon cancer xenograft and FGF19 transgenic hepatocellular carcinoma models," *Oncogene*, vol. 27, no. 1, pp. 85–97, 2008, doi: 10.1038/sj.onc.1210623.
- [215] D. Wang *et al.*, "Upregulation of Fibroblast Growth Factor 19 Is Associated with the Initiation of Colorectal Adenoma," *Dig. Dis.*, vol. 37, no. 3, pp. 214–225, 2019, doi: 10.1159/000494454.
- [216] K. W. Nuako, D. A. Ahlquist, D. W. Mahoney, D. J. Schaid, D. M. Siems, and N. M. Lindor, "Familial predisposition for colorectal cancer in chronic ulcerative colitis: A case-control study," *Gastroenterology*, 1998, doi: 10.1016/S0016-5085(98)70077-0.
- [217] J. Askling *et al.*, "Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease," *Gastroenterology*, vol. 120, no. 6, pp. 1356–1362, May 2001, doi: 10.1053/gast.2001.24052.
- [218] H. Haskell *et al.*, "Pathologic features and clinical significance of 'backwash' ileitis in ulcerative colitis," *Am. J. Surg. Pathol.*, 2005, doi:

- 10.1097/01.pas.0000176435.19197.88.
- [219] T. Yamamoto, Y. Maruyama, S. Umegae, K. Matsumoto, and A. R. Saniabadi, "Mucosal inflammation in the terminal ileum of ulcerative colitis patients: Endoscopic findings and cytokine profiles," *Dig. Liver Dis.*, vol. 40, no. 4, pp. 253–259, 2008, doi: 10.1016/j.dld.2007.11.020.
  - [220] D. T. Patil and R. D. Odze, "Backwash Is Hogwash: The Clinical Significance of Ileitis in Ulcerative Colitis," *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 112, no. 8, pp. 1211–1214, 2017, doi: 10.1038/ajg.2017.182.
  - [221] U. A. Heuschen *et al.*, "Backwash ileitis is strongly associated with colorectal carcinoma in ulcerative colitis," *Gastroenterology*, 2001, doi: 10.1053/gast.2001.22434.
  - [222] H. Sano *et al.*, "Clinical characteristics of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis," *J. Hepatobiliary. Pancreat. Sci.*, 2011, doi: 10.1007/s00534-010-0319-8.
  - [223] K. K. F. Tsoi, C. Y. Y. Pau, W. K. K. Wu, F. K. L. Chan, S. Griffiths, and J. J. Y. Sung, "Cigarette Smoking and the Risk of Colorectal Cancer: A Meta-analysis of Prospective Cohort Studies," *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 7, no. 6, pp. 682–688.e5, 2009, doi: 10.1016/j.cgh.2009.02.016.
  - [224] E. F. de Campos Silva *et al.*, "Risk factors for ulcerative colitis-associated colorectal cancer: A retrospective cohort study," *Medicine (Baltimore)*, vol. 99, no. 32, p. e21686, 2020, doi: 10.1097/MD.00000000000021686.
  - [225] B. A. Lashner, B. C. Turner, D. G. Bostwick, P. H. Frank, and S. B. Hanauer, "Dysplasia and cancer complicating strictures in ulcerative colitis," *Dig. Dis. Sci.*, 1990, doi: 10.1007/BF01537413.
  - [226] V. Gumaste, D. B. Sachar, and A. J. Greenstein, "Benign and malignant colorectal strictures in ulcerative colitis," *Gut*, vol. 33, no. 7, pp. 938–941, Jul. 1992, doi: 10.1136/gut.33.7.938.
  - [227] F. T. De Dombal, J. M. K. Watts, G. Watkinson, and J. C. Goligher, "Local Complications of Ulcerative Colitis: Stricture, Pseudopolyposis, and Carcinoma of Colon and Rectum," *Br. Med. J.*, 1966, doi: 10.1136/bmj.1.5501.1442.
  - [228] W. Xu, W. Ding, Y. Gu, L. Cui, J. Zhong, and P. Du, "Risk Factors of Colorectal Stricture Associated with Developing High-Grade Dysplasia or Cancer in Ulcerative Colitis: A Multicenter Long-term Follow-up Study," *Gut Liver*, vol. 14, no. 5, pp. 601–610, 2019, doi: 10.5009/gnl19229.
  - [229] M. Fumery *et al.*, "Detection of Dysplasia or Cancer in 3.5% of Patients With Inflammatory Bowel Disease and Colonic Strictures," *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2015, doi: 10.1016/j.cgh.2015.04.185.
  - [230] A. G. Ording *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, doi: 10.1097/MIB.0b013e3182802af7.
  - [231] T. Watanabe, T. Konishi, J. Kishimoto, K. Kotake, T. Muto, and K. Sugihara, "Ulcerative colitis-associated colorectal cancer shows a poorer survival than sporadic colorectal cancer: A nationwide Japanese study," *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 17, no. 3, pp. 802–808, Mar. 2011, doi: 10.1002/ibd.21365.
  - [232] C. C. Taylor, V. O. Millien, J. K. Hou, and N. N. Massarweh, "Association Between Inflammatory Bowel Disease and Colorectal Cancer Stage of Disease and Survival," *J. Surg. Res.*, vol. 9, no. Ocl 112, pp. 1–9, 2019, doi: 10.1016/j.jss.2019.10.040.
  - [233] J. Li *et al.*, "Similarities and differences in clinical and pathologic features of inflammatory bowel disease-associated colorectal cancer in China and Canada," *Chin. Med. J. (Engl.)*, vol. 132, no. 22, pp. 2664–2669, 2019, doi: 10.1097/CM9.0000000000000525.

- [234] R. A. Raja Ali, C. Dooley, H. Comber, J. Newell, and L. J. Egan, "Clinical Features, Treatment, and Survival of Patients With Colorectal Cancer With or Without Inflammatory Bowel Disease," *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2011, doi: 10.1016/j.cgh.2011.04.016.
- [235] B. W. Renz *et al.*, "Clinical Outcome of IBD-Associated versus Sporadic Colorectal Cancer: A Matched-Pair Analysis," *J. Gastrointest. Surg.*, 2013, doi: 10.1007/s11605-013-2171-z.
- [236] L. E. Vetter *et al.*, "Colorectal cancer in Crohn's colitis is associated with advanced tumor invasion and a poorer survival compared with ulcerative colitis: a retrospective dual-center study," *Int. J. Colorectal Dis.*, vol. 36, no. 1, pp. 141–150, Jan. 2021, doi: 10.1007/s00384-020-03726-4.
- [237] F. Averboukh *et al.*, "Colorectal carcinoma in inflammatory bowel disease: A comparison between Crohn's and ulcerative colitis," *Color. Dis.*, 2011, doi: 10.1111/j.1463-1318.2011.02639.x.
- [238] A. A. *et al.*, "Colorectal cancer (CRC) patients with inflammatory bowel disease (IBD) are at increased risk of poor outcomes post surgery in England," *Gut*. 2015.
- [239] M. Ramsey *et al.*, "Inflammatory Bowel Disease Adversely Impacts Colorectal Cancer Surgery Short-term Outcomes and Health-Care Resource Utilization," *Clin. Transl. Gastroenterol.*, 2017, doi: 10.1038/ctg.2017.54.
- [240] P. Hermanek, "Dysplasia in the gastrointestinal tract: definition and clinical significance," *Surg. Endosc.*, vol. 1, no. 1, pp. 5–10, 1987, doi: 10.1007/BF00703080.
- [241] R. H. Riddell *et al.*, "Dysplasia in inflammatory bowel disease: Standardized classification with provisional clinical applications," *Hum. Pathol.*, 1983, doi: 10.1016/S0046-8177(83)80175-0.
- [242] R. J. Schlemper *et al.*, "The vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia," *Gut*, 2000, doi: 10.1136/gut.47.2.251.
- [243] A. Bressenot, V. Cahn, S. Danese, and L. Peyrin-Biroulet, "Microscopic features of colorectal neoplasia in inflammatory bowel diseases," *World J. Gastroenterol.*, vol. 20, no. 12, pp. 3164–3172, 2014, doi: 10.3748/wjg.v20.i12.3164.
- [244] F. A. Farraye, R. D. Odze, J. Eaden, and S. H. Itzkowitz, "AGA Technical Review on the Diagnosis and Management of Colorectal Neoplasia in Inflammatory Bowel Disease," *Gastroenterology*, 2010, doi: 10.1053/j.gastro.2009.12.035.
- [245] T. Thomas, K. A. Abrams, R. J. Robinson, and J. F. Mayberry, "Meta-analysis: Cancer risk of low-grade dysplasia in chronic ulcerative colitis," *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 25, no. 6, pp. 657–668, 2007, doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03241.x.
- [246] M. Fumery *et al.*, "Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Colorectal Cancer in Patients With Ulcerative Colitis With Low-Grade Dysplasia: A Systematic Review and Meta-analysis," *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 15, no. 5, pp. 665-674.e5, May 2017, doi: 10.1016/j.cgh.2016.11.025.
- [247] G. Van Assche *et al.*, "Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 3: Special situations," *J. Crohn's Colitis*, vol. 7, no. 1, pp. 1–33, 2013, doi: 10.1016/j.crohns.2012.09.005.
- [248] E. B. Brahim *et al.*, "Immunohistochemistry in the diagnosis of dysplasia in chronic inflammatory bowel disease colorectal polyps," *Arab J. Gastroenterol.*, vol. 17, no. 3, pp. 121–126, 2016, doi: 10.1016/j.ajg.2016.06.003.
- [249] L. H. Lee, M. Iacucci, M. F. Gasia, S. Ghosh, R. Panaccione, and S. Urbanski, "Prevalence and Anatomic Distribution of Serrated and Adenomatous Lesions in Patients with Inflammatory Bowel Disease," *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 2017, 2017, doi: 10.1155/2017/5490803.
- [250] W. E. Jackson *et al.*, "The Significance of Sessile Serrated Polyps in Inflammatory

- Bowel Disease,” *Inflamm. Bowel Dis.*, 2016, doi: 10.1097/MIB.0000000000000895.
- [251] J. R. Jass, “Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features,” *Histopathology*. 2007, doi: 10.1111/j.1365-2559.2006.02549.x.
- [252] D. C. Snover, “Update on the serrated pathway to colorectal carcinoma,” *Hum. Pathol.*, 2011, doi: 10.1016/j.humpath.2010.06.002.
- [253] A. Parian *et al.*, “Association between serrated epithelial changes and colorectal dysplasia in inflammatory bowel disease,” *Gastrointest. Endosc.*, vol. 84, no. 1, pp. 87-95.e1, 2016, doi: 10.1016/j.gie.2015.12.010.
- [254] D. H. Johnson *et al.*, “Detection rate and outcome of colonic serrated epithelial changes in patients with ulcerative colitis or Crohn’s colitis,” *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 39, no. 12, pp. 1408–1417, 2014, doi: 10.1111/apt.12774.
- [255] A. M. Parian *et al.*, “Serrated Epithelial Change in Ulcerative Colitis Patients is Associated with High Rate of Colonic Dysplasia,” *Gastroenterology*, vol. 152, no. 5, p. S76, 2017, doi: 10.1016/s0016-5085(17)30604-2.
- [256] M. Atwaibi, K. P. Batts, D. I. Weinberg, and R. P. McCabe, “Mo1705 Flat Serrated Change: Does it Predict the Development of Colonic Mucosal Dysplasia in Inflammatory Bowel Disease?,” *Gastroenterology*, vol. 142, no. 5, p. S-665, 2012, doi: 10.1016/s0016-5085(12)62560-8.
- [257] E. R. Fearon and B. Vogelstein, “A genetic model for colorectal tumorigenesis,” *Cell*. 1990, doi: 10.1016/0092-8674(90)90186-I.
- [258] N. G. Ünal and A. Ozturk, “Colorectal Polyps,” in *Colon Polyps and the Prevention of Colorectal Cancer*, Cham: Springer International Publishing, 2015, pp. 141–151.
- [259] V. Conteduca, D. Sansonno, S. Russi, and F. Dammacco, “Precancerous colorectal lesions (Review),” *Int. J. Oncol.*, vol. 43, no. 4, pp. 973–984, 2013, doi: 10.3892/ijo.2013.2041.
- [260] I. D. Nagtegaal *et al.*, “The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system,” *Histopathology*, vol. 76, no. 2, pp. 182–188, 2020, doi: 10.1111/his.13975.
- [261] R. J. L. F. Loffeld, “Colorectal adenomas in patients presenting with inflammatory bowel disease,” *Neth. J. Med.*, vol. 67, no. 1, pp. 21–4, Jan. 2009, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19155543>.
- [262] A. Dixon, P. Wurm, A. Hart, and R. Robinson, “Distal adenomatous polyps are rare in patients with inflammatory bowel disease,” *Postgrad. Med. J.*, vol. 82, no. 963, pp. 76–78, 2006, doi: 10.1136/pgmj.2005.033779.
- [263] S. Ben-Horin, Z. Izhaki, O. Haj-Natur, S. Segev, R. Eliakim, and B. Avidan, “Rarity of adenomatous polyps in ulcerative colitis and its implications for colonic carcinogenesis,” *Endoscopy*, vol. 48, no. 03, pp. 215–222, Oct. 2015, doi: 10.1055/s-0034-1393119.
- [264] A. Sonnenberg and R. M. Genta, “Low Prevalence of Colon Polyps in Chronic Inflammatory Conditions of the Colon,” *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 110, no. 7, pp. 1056–1061, Jul. 2015, doi: 10.1038/ajg.2015.130.
- [265] J. P. Terdiman *et al.*, “Chemoprevention of colonic polyps with balsalazide: An exploratory, double-blind, placebo-controlled study,” *Digestive Diseases and Sciences*, vol. 54, no. 11, pp. 2488–2496, 2009, doi: 10.1007/s10620-009-0966-2.
- [266] M. D. Rutter, “Are adenomatous polyps rare in ulcerative colitis?,” *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 21, no. 1, pp. 98–99, Jan. 2005, doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.02303.x.
- [267] J. Gordillo *et al.*, “Prevalence and risk factors for colorectal adenomas in patients with ulcerative colitis,” *United Eur. Gastroenterol. J.*, vol. 6, no. 2, pp. 322–330, 2018, doi: 10.1177/2050640617718720.
- [268] Á. V. Patai, B. Molnár, Z. Tulassay, and F. Sipos, “Serrated pathway: Alternative route to colorectal cancer,” *World J. Gastroenterol.*, vol. 19, no. 5, pp. 607–615, 2013, doi:

- 10.3748/wjg.v19.i5.607.
- [269] J. H. Kim and G. H. Kang, "Evolving pathologic concepts of serrated lesions of the colorectum," *J. Pathol. Transl. Med.*, vol. 54, no. 4, pp. 276–289, 2020, doi: 10.4132/jptm.2020.04.15.
- [270] "WHO Classification of Tumours 5th Edition Digestive System Tumours," *Int. Agency Res. Cancer*, 2019.
- [271] I. Brcic, H. Dawson, H. P. Gröchenig, C. Högenauer, and K. Kashofer, "Serrated Lesions in Inflammatory Bowel Disease: Genotype-Phenotype Correlation," *Int. J. Surg. Pathol.*, vol. 29, no. 1, pp. 46–53, 2021, doi: 10.1177/1066896920963798.
- [272] C. Yang, Y. Tarabishy, T. Dassopoulos, and Ilk. Nalbantoglu, "Clinical, Histologic, and Immunophenotypic Features of Serrated Polyps in Patients With Inflammatory Bowel Disease," *Gastroenterol. Res.*, vol. 11, no. 5, pp. 355–360, 2018, doi: 10.14740/gr1064w.
- [273] J. Shen *et al.*, "Clinical, pathologic, and outcome study of hyperplastic and sessile serrated polyps in inflammatory bowel disease," *Hum. Pathol.*, 2015, doi: 10.1016/j.humpath.2015.06.019.
- [274] W. E. Jackson *et al.*, "The Significance of Sessile Serrated Polyps in Inflammatory Bowel Disease," vol. 22, no. 9, pp. 2213–2220, 2016, doi: 10.1097/MIB.0000000000000895.
- [275] J. Virostko, A. Capasso, T. E. Yankeelov, and B. Goodgame, "Recent trends in the age at diagnosis of colorectal cancer in the US National Cancer Data Base, 2004-2015," *Cancer*, vol. 125, no. 21, pp. 3828–3835, 2019, doi: 10.1002/cncr.32347.
- [276] A. Shaukat, C. J. Kahi, C. A. Burke, L. Rabeneck, B. G. Sauer, and D. K. Rex, "ACG Clinical Guidelines: Colorectal Cancer Screening 2021," *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 116, no. 3, pp. 458–479, 2021, doi: 10.14309/ajg.0000000000001122.
- [277] W. Rabbenou and T. A. Ullman, "Risk of Colon Cancer and Recommended Surveillance Strategies in Patients with Ulcerative Colitis," *Gastroenterol. Clin. North Am.*, vol. 49, no. 4, pp. 791–807, 2020, doi: 10.1016/j.gtc.2020.08.005.
- [278] S. Manchanda, Q. ul ain Rizvi, and R. Singh, "Role of endoscopy in the surveillance and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease," *World J. Clin. Cases*, vol. 7, no. 1, pp. 1–9, 2019, doi: 10.12998/wjcc.v7.i1.1.
- [279] I. Levy and I. M. Gralnek, "Complications of diagnostic colonoscopy, upper endoscopy, and enteroscopy," *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, vol. 30, no. 5, pp. 705–718, 2016, doi: 10.1016/j.bpg.2016.09.005.
- [280] W. A. Bye, C. Ma, T. M. Nguyen, C. E. Parker, V. Jairath, and J. E. East, "Strategies for Detecting Colorectal Cancer in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis," *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 113, no. 12, pp. 1801–1809, Dec. 2018, doi: 10.1038/s41395-018-0354-7.
- [281] V. Annese *et al.*, "European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease," *J. Crohn's Colitis*, 2013, doi: 10.1016/j.crohns.2013.09.016.
- [282] M. W. M. D. Lutgens *et al.*, "Colonoscopic surveillance improves survival after colorectal cancer diagnosis in inflammatory bowel disease," *Br. J. Cancer*, 2009, doi: 10.1038/sj.bjc.6605359.
- [283] M. Alboraie *et al.*, "The global impact of COVID-19 on gastrointestinal endoscopy units: An international survey of endoscopists," *Arab J. Gastroenterol.*, vol. 21, no. 3, pp. 156–161, 2020, doi: 10.1016/j.ajg.2020.08.008.
- [284] R. B. Issaka *et al.*, "Real-World Data on the Impact of COVID-19 on Endoscopic Procedural Delays," *Clin. Transl. Gastroenterol.*, vol. 12, no. 6, p. e00365, 2021, doi: 10.14309/ctg.0000000000000365.
- [285] T. K. L. Lui, K. Leung, C.-G. Guo, V. W. M. Tsui, J. T. Wu, and W. K. Leung, "Impacts of the Coronavirus 2019 Pandemic on Gastrointestinal Endoscopy Volume and

- Diagnosis of Gastric and Colorectal Cancers: A Population-Based Study,” *Gastroenterology*, vol. 159, no. 3, pp. 1164–1166.e3, Sep. 2020, doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.037.
- [286] S. Din, D. R. Gaya, and I. D. R. Arnott, “COVID-19: Colorectal cancer endoscopic surveillance in IBD,” *Lancet Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 6, no. 7, pp. 526–527, 2021, doi: 10.1016/S2468-1253(21)00168-0.
- [287] H. Ibraheim, A. S. Dhillon, I. Koumoutsos, S. Gulati, and B. H. Hayee, “Curriculum review: Colorectal cancer surveillance and management of dysplasia in IBD,” *Frontline Gastroenterol.*, vol. 9, no. 4, pp. 271–277, 2018, doi: 10.1136/flgastro-2017-100919.
- [288] R. Bisschops *et al.*, “Correction: Advanced imaging for detection and differentiation of colorectal neoplasia: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2019,” *Endoscopy*, vol. 51, no. 12, pp. C6–C6, Dec. 2019, doi: 10.1055/a-1074-5788.
- [289] S. Friedman *et al.*, “Factors that affect adherence to surveillance colonoscopy in patients with inflammatory bowel disease,” *Inflamm. Bowel Dis.*, 2013, doi: 10.1097/MIB.0b013e3182802a3c.
- [290] J. E. Baars, L. Vogelaar, F. H. J. Wolfhagen, K. Biermann, E. J. Kuipers, and C. J. van der Woude, “A short course of corticosteroids prior to surveillance colonoscopy to decrease mucosal inflammation in inflammatory bowel disease patients: Results from a randomized controlled trial,” *J. Crohn’s Colitis*, 2010, doi: 10.1016/j.crohns.2010.07.011.
- [291] D. K. Rex *et al.*, “Quality indicators for colonoscopy,” *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 110, no. 1, pp. 72–90, 2015, doi: 10.1038/ajg.2014.385.
- [292] M. Iacucci *et al.*, “Improving the quality of surveillance colonoscopy in inflammatory bowel disease,” *Lancet Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 4, no. 12, pp. 971–983, 2019, doi: 10.1016/S2468-1253(19)30194-3.
- [293] G. Terheggen *et al.*, “Safety, feasibility, and tolerability of ileocolonoscopy in inflammatory bowel disease,” *Endoscopy*, 2008, doi: 10.1055/s-2008-1077445.
- [294] W. J. Wong, Y. Arafat, S. Wang, S. Hawes, and K. Hung, “Colonoscopy withdrawal time and polyp/adenoma detection rate: a single-site retrospective study in regional Queensland,” *ANZ J. Surg.*, vol. 90, no. 3, pp. 314–316, 2020, doi: 10.1111/ans.15652.
- [295] A. M. Buchner, “The Role of Chromoendoscopy in Evaluating Colorectal Dysplasia,” *Gastroenterol. Hepatol. (N. Y.)*, vol. 13, no. 6, pp. 336–347, Jun. 2017, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28690450>.
- [296] R. H. Resende *et al.*, “Surveillance in inflammatory bowel disease: is chromoendoscopy the only way to go? A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials,” *Endosc. Int. Open*, vol. 08, no. 05, pp. E578–E590, 2020, doi: 10.1055/a-1120-8376.
- [297] A. D. Flynn and J. F. Valentine, “Chromoendoscopy for Dysplasia Surveillance in Inflammatory Bowel Disease,” *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 24, no. 7, pp. 1440–1452, Jun. 2018, doi: 10.1093/ibd/izy043.
- [298] A. F. D. Di Stefano *et al.*, “Methylene blue MMX® tablets for chromoendoscopy. Bioavailability, colon staining and safety in healthy volunteers undergoing a full colonoscopy,” *Contemp. Clin. Trials*, vol. 71, no. March, pp. 96–102, 2018, doi: 10.1016/j.cct.2018.06.001.
- [299] K. Shibagaki *et al.*, “Magnification endoscopy with acetic acid enhancement and a narrow-band imaging system for pit pattern diagnosis of colorectal Neoplasms,” *J. Clin. Gastroenterol.*, vol. 49, no. 4, pp. 306–312, 2015, doi: 10.1097/MCG.0000000000000148.
- [300] Z. Hilal, C. B. Tempfer, L. Burgard, S. Rehman, and G. A. Reznicek, “How long is too long? Application of acetic acid during colposcopy: a prospective study,” *Am. J. Obstet.*

- Gynecol.*, vol. 223, no. 1, pp. 101.e1-101.e8, 2020, doi: 10.1016/j.ajog.2020.01.038.
- [301] R. Bhattacharyya, G. Longcroft-Wheaton, and P. Bhandari, "The role of acetic acid in the management of Barrett's oesophagus," *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.*, vol. 39, no. 3, pp. 282–291, 2015, doi: 10.1016/j.clinre.2014.07.017.
  - [302] J. R. Wiessner *et al.*, "Near focus NBI endoscopy plus acetic acid for optical polyp characterization in the colorectum - A proof of principle study," *Scand. J. Gastroenterol.*, vol. 54, no. 3, pp. 377–383, 2019, doi: 10.1080/00365521.2019.1588364.
  - [303] R. Lambert, J. F. Rey, and R. Sankaranarayanan, "Magnification and Chromoscopy with the Acetic Acid Test," *Endoscopy*, vol. 35, no. 5, pp. 437–445, May 2003, doi: 10.1055/s-2003-38766.
  - [304] K. Togashi, D. G. Hewett, D. A. Whitaker, G. E. Hume, L. Francis, and M. N. Appleyard, "The use of acetic acid in magnification chromocolonoscopy for pit pattern analysis of small polyps," *Endoscopy*, vol. 38, no. 6, pp. 613–616, 2006, doi: 10.1055/s-2006-925001.
  - [305] M. M. Galvarini Recabarren *et al.*, "Acetic acid for subtle serrated lesions of the right colon: Does it facilitate diagnosis?," *Endoscopy*, vol. 52, no. 12, pp. E432–E433, 2020, doi: 10.1055/a-1158-8780.
  - [306] N. Goto *et al.*, "Magnifying narrow-band imaging with acetic acid to diagnose early colorectal cancer," *World J. Gastroenterol.*, 2014, doi: 10.3748/wjg.v20.i43.16306.
  - [307] K. Shibagaki *et al.*, "Magnification endoscopy in combination with acetic acid enhancement and narrow-band imaging for the accurate diagnosis of colonic neoplasms," *Endosc. Int. Open*, vol. 08, no. 04, pp. E488–E497, 2020, doi: 10.1055/a-1068-2056.
  - [308] T. R. Kaltenbach *et al.*, "Optimizing the quality of endoscopy in inflammatory bowel disease: focus on surveillance and management of colorectal dysplasia using interactive image- and video-based teaching," *Gastrointest. Endosc.*, vol. 86, no. 6, pp. 1107–1117.e1, Dec. 2017, doi: 10.1016/j.gie.2017.07.045.
  - [309] K. J. Wernli, A. T. Brenner, C. M. Rutter, and J. M. Inadomi, "Risks Associated With Anesthesia Services During Colonoscopy," *Gastroenterology*, vol. 150, no. 4, pp. 888–894, Apr. 2016, doi: 10.1053/j.gastro.2015.12.018.
  - [310] R. L. Barclay, J. J. Vicari, and R. L. Greenlaw, "Effect of a Time-Dependent Colonoscopic Withdrawal Protocol on Adenoma Detection During Screening Colonoscopy," *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2008, doi: 10.1016/j.cgh.2008.04.018.
  - [311] M. Toruner *et al.*, "Endoscopic factors in the diagnosis of colorectal dysplasia in chronic inflammatory bowel disease," *Inflamm. Bowel Dis.*, 2005, doi: 10.1097/01.MIB.0000158951.54388.3a.
  - [312] J. E. East *et al.*, "Advanced endoscopic imaging: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technology Review," *Endoscopy*, vol. 48, no. 11, pp. 1029–1045, 2016, doi: 10.1055/s-0042-118087.
  - [313] S. Nishiyama *et al.*, "Clinical usefulness of narrow band imaging magnifying colonoscopy for assessing ulcerative colitis-associated cancer/dysplasia," *Endosc. Int. Open*, vol. 04, no. 11, pp. E1183–E1187, 2016, doi: 10.1055/s-0042-116488.
  - [314] A. Ignjatovic *et al.*, "Narrow band imaging for detection of dysplasia in colitis: A randomized controlled trial," *Am. J. Gastroenterol.*, 2012, doi: 10.1038/ajg.2012.67.
  - [315] F. J. C. Van Den Broek *et al.*, "Narrow-band imaging versus high-definition endoscopy for the diagnosis of neoplasia in ulcerative colitis," *Endoscopy*, vol. 43, no. 2, pp. 108–115, 2011, doi: 10.1055/s-0030-1255956.
  - [316] R. Bisschops *et al.*, "Chromoendoscopy versus narrow band imaging in UC: A prospective randomised controlled trial," *Gut*, 2018, doi: 10.1136/gutjnl-2016-313213.
  - [317] J. A. Eaden, J. F. Mayberry, British Society for Gastroenterology, and Association of

- Coloproctology for Great Britain and Ireland, "Guidelines for screening and surveillance of asymptomatic colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease.," *Gut*, vol. 51 Suppl 5, no. Supplement 5, pp. V10-2, Oct. 2002, doi: 10.1136/gut.51.suppl\_5.v10.
- [318] J. D. Feuerstein *et al.*, "Meta-analysis of dye-based chromoendoscopy compared with standard- and high-definition white-light endoscopy in patients with inflammatory bowel disease at increased risk of colon cancer," *Gastrointestinal Endoscopy*. 2019, doi: 10.1016/j.gie.2019.04.219.
- [319] M. D. Rutter, B. P. Saunders, K. H. Wilkinson, M. A. Kamm, C. B. Williams, and A. Forbes, "Most dysplasia in ulcerative colitis is visible at colonoscopy," *Gastrointest. Endosc.*, 2004, doi: 10.1016/S0016-5107(04)01710-9.
- [320] J. Xie and S. H. Itzkowitz, "Cancer in inflammatory bowel disease," *World J. Gastroenterol.*, 2008, doi: 10.3748/wjg.14.378.
- [321] T. Hlavaty *et al.*, "Colorectal cancer screening in patients with ulcerative and crohn's colitis with use of colonoscopy, chromoendoscopy and confocal endomicroscopy," *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2011, doi: 10.1097/MEG.0b013e32834791b4.
- [322] J. E. East, B. P. Saunders, D. Burling, D. Boone, S. Halligan, and S. A. Taylor, "Surface visualization at CT colonography simulated colonoscopy: Effect of varying field of view and retrograde view," *Am. J. Gastroenterol.*, 2007, doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01429.x.
- [323] J. E. East, "Colonoscopic cancer surveillance in inflammatory bowel disease: What's new beyond random biopsy?," *Clinical Endoscopy*. 2012, doi: 10.5946/ce.2012.45.3.274.
- [324] R. M.D. and R. R.H., "Colorectal dysplasia in inflammatory bowel disease: A clinicopathologic perspective," *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2014.
- [325] M. D. Rutter, B. P. Saunders, G. Schofield, A. Forbes, A. B. Price, and I. C. Talbot, "Pancolononic indigo carmine dye spraying for the detection of dysplasia in ulcerative colitis," *Gut*, 2004, doi: 10.1136/gut.2003.016386.
- [326] T. Watanabe *et al.*, "Comparison of Targeted vs Random Biopsies for Surveillance of Ulcerative Colitis-Associated Colorectal Cancer," *Gastroenterology*, 2016, doi: 10.1053/j.gastro.2016.08.002.
- [327] D. Moussata *et al.*, "Are random biopsies still useful for the detection of neoplasia in patients with IBD undergoing surveillance colonoscopy with chromoendoscopy?," *Gut*, 2018, doi: 10.1136/gutjnl-2016-311892.
- [328] P. Paris Workshop, "The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon Participants in the Paris Workshop," *Gastrointest. Endosc.*, 2003.
- [329] M. Iacucci *et al.*, "A multimodal (FACILE) classification for optical diagnosis of inflammatory bowel disease associated neoplasia," *Endoscopy*, 2019, doi: 10.1055/a-0757-7759.
- [330] M. Li, S. M. Ali, S. Umm-a-OmarahGilani, J. Liu, Y. Q. Li, and X. L. Zuo, "Kudo's pit pattern classification for colorectal neoplasms: A meta-analysis," *World J. Gastroenterol.*, vol. 20, no. 35, pp. 12649–12656, 2014, doi: 10.3748/wjg.v20.i35.12649.
- [331] S. E. Kudo, S. Tamura, T. Nakajima, H. O. Yamano, H. Kusaka, and H. Watanabe, "Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy," *Gastrointest. Endosc.*, 1996, doi: 10.1016/S0016-5107(96)70222-5.
- [332] D. G. Hewett *et al.*, "Validation of a simple classification system for endoscopic diagnosis of small colorectal polyps using narrow-band imaging," *Gastroenterology*, 2012, doi: 10.1053/j.gastro.2012.05.006.

- [333] S. Kudo, C. A. Rubio, C. R. Teixeira, H. Kashida, and E. Kogure, "Pit pattern in colorectal neoplasia: Endoscopic magnifying view," *Endoscopy*, vol. 33, no. 4, pp. 367–373, 2001, doi: 10.1055/s-2004-826104.
- [334] T. Shinagawa *et al.*, "Pine-cone and villi patterns are endoscopic signs suggestive of ulcerative colitis-associated colorectal cancer and dysplasia," *Gastrointest. Endosc.*, vol. 89, no. 3, pp. 565-575.e3, 2019, doi: 10.1016/j.gie.2018.09.037.
- [335] M. Iacucci *et al.*, "A randomized trial comparing high definition colonoscopy alone with high definition dye spraying and electronic virtual chromoendoscopy for detection of colonic neoplastic lesions during IBD surveillance colonoscopy," *Am. J. Gastroenterol.*, 2018, doi: 10.1038/ajg.2017.417.
- [336] R. Bisschops *et al.*, "Pit pattern analysis with high-definition chromoendoscopy and narrow-band imaging for optical diagnosis of dysplasia in patients with ulcerative colitis," *Gastrointest. Endosc.*, vol. 86, no. 6, pp. 1100-1106.e1, 2017, doi: 10.1016/j.gie.2017.09.024.
- [337] K. Hata, T. Watanabe, T. Motoi, and H. Nagawa, "Pitfalls of pit pattern diagnosis in ulcerative colitis-associated dysplasia," *Gastroenterology*, vol. 126, no. 1, pp. 374–376, Jan. 2004, doi: 10.1053/j.gastro.2003.05.020.
- [338] R. Kiesslich *et al.*, "Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis," *Gastroenterology*, 2003, doi: 10.1053/gast.2003.50146.
- [339] B. Aladrén *et al.*, "Even non-experts identify non-dysplastic lesions in inflammatory bowel disease via chromoendoscopy: results of a screening program in real-life," *Endosc. Int. Open*, vol. 07, no. 06, pp. E743–E750, 2019, doi: 10.1055/a-0839-4514.
- [340] S. Carballal *et al.*, "Real-life chromoendoscopy for neoplasia detection and characterisation in long-standing IBD," *Gut*, 2018, doi: 10.1136/gutjnl-2016-312332.
- [341] S. Sugimoto *et al.*, "Endoscopic morphologic features of ulcerative colitis-associated dysplasia classified according to the SCENIC consensus statement," *Gastrointest. Endosc.*, 2017, doi: 10.1016/j.gie.2016.11.013.
- [342] M. Rezapour *et al.*, "Reclassifying Pseudopolyps in Inflammatory Bowel Disease: Histologic and Endoscopic Description in the New Era of Mucosal Healing," *Crohn's Colitis 360*, vol. 1, no. 3, pp. 1–7, 2019, doi: 10.1093/crocol/otz033.
- [343] D. A. Sussman *et al.*, "Development of advanced imaging criteria for the endoscopic identification of inflammatory polyps," *Clin. Transl. Gastroenterol.*, vol. 6, no. 11, 2015, doi: 10.1038/ctg.2015.51.
- [344] J. E. East, N. Suzuki, A. Von Herbay, and B. P. Saunders, "Narrow band imaging with magnification for dysplasia detection and pit pattern assessment in ulcerative colitis surveillance: A case with multiple dysplasia associated lesions or masses," *Gut*, 2006, doi: 10.1136/gut.2005.087171.
- [345] J. Patrun, L. Okreša, H. Iveković, and N. Rustemovi, "Diagnostic accuracy of NICE classification system for optical recognition of predictive morphology of colorectal polyps," *Gastroenterol. Res. Pract.*, vol. 2018, 2018, doi: 10.1155/2018/7531368.
- [346] Y. Sano *et al.*, "Narrow-band imaging (NBI) magnifying endoscopic classification of colorectal tumors proposed by the Japan NBI expert team," *Digestive Endoscopy*. 2016, doi: 10.1111/den.12644.
- [347] K. Kawasaki *et al.*, "Clinical usefulness of magnifying colonoscopy for the diagnosis of ulcerative colitis-associated neoplasia," *Dig. Endosc.*, vol. 31, no. S1, pp. 36–42, 2019, doi: 10.1111/den.13382.
- [348] S. C. Shah and S. H. Itzkowitz, "Management of Inflammatory Bowel Disease–Associated Dysplasia in the Modern Era," *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.*, vol. 29, no. 3, pp. 531–548, Jul. 2019, doi: 10.1016/j.giec.2019.02.008.

- [349] S. Khalid, A. Abbass, N. Khetpal, B. Shen, and U. Navaneethan, "Endoscopic detection and resection of dysplasia in inflammatory bowel disease-techniques with videos," *Int. J. Colorectal Dis.*, pp. 18–21, 2019, doi: 10.1007/s00384-019-03269-3.
- [350] J. K. Limdi and F. A. Farraye, "An Update on Surveillance in Ulcerative Colitis," *Curr. Gastroenterol. Rep.*, vol. 20, no. 2, 2018, doi: 10.1007/s11894-018-0612-2.
- [351] J. R. ten Hove *et al.*, "Low Rate of Dysplasia Detection in Mucosa Surrounding Dysplastic Lesions in Patients Undergoing Surveillance for Inflammatory Bowel Diseases," *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 15, no. 2, pp. 222–228.e2, 2017, doi: 10.1016/j.cgh.2016.08.035.
- [352] J. E. East, T. Toyonaga, and N. Suzuki, "Endoscopic management of nonpolypoid colorectal lesions in colonic IBD," *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*. 2014, doi: 10.1016/j.giec.2014.03.003.
- [353] F. Iacopini *et al.*, "Curative endoscopic submucosal dissection of large nonpolypoid superficial neoplasms in ulcerative colitis (with videos)," *Gastrointestinal Endoscopy*, vol. 82, no. 4. pp. 734–738, 2015, doi: 10.1016/j.gie.2015.02.052.
- [354] T. Toyonaga *et al.*, "The new resources of treatment for early stage colorectal tumors: Emr with small incision and simplified endoscopic submucosal dissection," *Dig. Endosc.*, 2009, doi: 10.1111/j.1443-1661.2009.00872.x.
- [355] L. K. Wanders, E. Dekker, B. Pullens, P. Bassett, S. P. L. Travis, and J. E. East, "Cancer risk after resection of polypoid dysplasia in patients with longstanding ulcerative colitis: A meta-analysis," *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 12, no. 5, pp. 756–764, 2014, doi: 10.1016/j.cgh.2013.07.024.
- [356] S. N. Hong, "Endoscopic therapeutic approach for dysplasia in inflammatory bowel disease," *Clinical Endoscopy*. 2017, doi: 10.5946/ce.2017.132.
- [357] R. M. Gore, "Colonic contour changes in chronic ulcerative colitis: Reappraisal of some old concepts," *American Journal of Roentgenology*. 1992, doi: 10.2214/ajr.158.1.1727359.
- [358] N. Suzuki, T. Toyonaga, and J. E. East, "Endoscopic submucosal dissection of colitis-related dysplasia," *Endoscopy*, 2017, doi: 10.1055/s-0043-114410.
- [359] S. Ono, M. Fujishiro, O. Goto, S. Kodashima, and M. Omata, "Submerging Endoscopic Submucosal Dissection Leads to Successful En Bloc Resection of Colonic Laterally Spreading Tumor with Submucosal Fat," *Gut Liver*, 2008, doi: 10.5009/gnl.2008.2.3.209.
- [360] D. H. Yang and I. Rey, "Endoscopic submucosal dissection for colitis-associated dysplasia," *Clin. Endosc.*, 2019, doi: 10.5946/CE.2019.047.
- [361] G. Kochhar, S. Steele, M. Sanaka, and E. Gorgun, "Endoscopic Submucosal Dissection for Flat Colonic Polyps in Patients With Inflammatory Bowel Disease, A Single-Center Experience," *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 24, no. 5, pp. e14–e15, Apr. 2018, doi: 10.1093/ibd/izy101.
- [362] D. Yang, B. D. Ye, J. Byeon, S. Myung, and S. Yang, "Outcomes of ulcerative colitis-associated dysplasia patients referred for potential endoscopic submucosal dissection," 2019, doi: 10.1111/jgh.14623.
- [363] F. Carrat *et al.*, "The effects of aminosalicylates or thiopurines on the risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease," *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 45, no. 4, pp. 533–541, 2017, doi: 10.1111/apt.13897.
- [364] A. C. Ehrlich, S. Patel, A. Meillier, R. D. Rothstein, and F. K. Friedenberg, "Chemoprevention of colorectal cancer in inflammatory bowel disease," *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2017, doi: 10.1080/14737140.2017.1283987.
- [365] M. Harbord *et al.*, "Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: Current management," *J. Crohn's Colitis*, vol.

- 11, no. 7, pp. 769–784, 2017, doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx009.
- [366] C. Stolfi, V. De Simone, F. Pallone, and G. Monteleone, “Mechanisms of action of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and mesalazine in the chemoprevention of colorectal cancer,” *International Journal of Molecular Sciences*. 2013, doi: 10.3390/ijms140917972.
- [367] C. Stolfi, F. Pallone, and G. Monteleone, “Colorectal cancer chemoprevention by mesalazine and its derivatives,” *J. Biomed. Biotechnol.*, vol. 2012, 2012, doi: 10.1155/2012/980458.
- [368] J. Torres *et al.*, “ECCO guidelines on therapeutics in Crohn’s disease: Medical treatment,” *J. Crohn’s Colitis*, vol. 14, no. 1, pp. 4–22, 2020, doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz180.
- [369] A. Lyakhovich and C. Gasche, “Systematic review: Molecular chemoprevention of colorectal malignancy by mesalazine,” *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2010, doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04195.x.
- [370] M. G. Luciani, C. Campregher, J. M. Fortune, T. A. Kunkel, and C. Gasche, “5-ASA Affects Cell Cycle Progression in Colorectal Cells by Reversibly Activating a Replication Checkpoint,” *Gastroenterology*, 2007, doi: 10.1053/j.gastro.2006.10.016.
- [371] M. Svrcek, J. Cosnes, E. Tired, M. Bennis, Y. Parc, and J. F. Fléjou, “Expression of epidermal growth factor receptor (EGFR) is frequent in inflammatory bowel disease (IBD)-associated intestinal cancer [4],” *Virchows Archiv*. 2007, doi: 10.1007/s00428-006-0338-7.
- [372] J. Munding *et al.*, “The influence of 5-aminosalicylic acid on the progression of colorectal adenomas via the ss-catenin signaling pathway,” *Carcinogenesis*, vol. 33, no. 3, pp. 637–643, Mar. 2012, doi: 10.1093/carcin/bgr306.
- [373] M. W. Matthiessen, G. Pedersen, T. Albrektsen, S. Adamsen, J. Fleckner, and J. Brynskov, “Peroxisome proliferator-activated receptor expression and activation in normal human colonic epithelial cells and tubular adenomas,” *Scand. J. Gastroenterol.*, 2005, doi: 10.1080/00365520410009573.
- [374] T. Shimada, K. Kojima, K. Yoshiura, H. Hiraishi, and A. Terano, “Characteristics of the peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) ligand induced apoptosis in colon cancer cells,” *Gut*, vol. 50, no. 5, pp. 658–664, 2002, doi: 10.1136/gut.50.5.658.
- [375] T. Tanaka *et al.*, “Ligands for peroxisome proliferator-activated receptors  $\alpha$  and  $\gamma$  inhibit chemically induced colitis and formation of aberrant crypt foci in rats,” *Cancer Res.*, 2001.
- [376] E. Osawa *et al.*, “Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  ligands suppress colon carcinogenesis induced by azoxymethane in mice,” *Gastroenterology*, 2003, doi: 10.1053/gast.2003.50067.
- [377] S. Zhang, J. Fu, B. Dogan, E. J. Scherl, and K. W. Simpson, “5-Aminosalicylic acid downregulates the growth and virulence of *Escherichia coli* associated with IBD and colorectal cancer, and upregulates host anti-inflammatory activity,” *Journal of Antibiotics*, vol. 71, no. 11, pp. 950–961, 2018, doi: 10.1038/s41429-018-0081-8.
- [378] A. Reinacher-Schick *et al.*, “Mesalazine Changes Apoptosis and Proliferation in Normal Mucosa of Patients with Sporadic Polyps of the Large Bowel,” *Endoscopy*, vol. 32, no. 03, pp. 245–254, Dec. 2000, doi: 10.1055/s-2000-135.
- [379] P. J. Bus *et al.*, “Mesalazine-induced apoptosis of colorectal cancer: On the verge of a new chemopreventive era?,” *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1999, doi: 10.1046/j.1365-2036.1999.00652.x.
- [380] D. Pinczowski, A. Ekbom, J. Baron, J. Yuen, and H.-O. Adami, “Risk factors for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: A case-control study,” *Gastroenterology*, vol. 107, no. 1, pp. 117–120, Jul. 1994, doi: 10.1016/0016-

- 5085(94)90068-X.
- [381] S. Bonovas, G. Fiorino, T. Lytras, G. Nikolopoulos, L. Peyrin-Biroulet, and S. Danese, "Systematic review with meta-analysis: use of 5-aminosalicylates and risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease," *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 45, no. 9, pp. 1179–1192, 2017, doi: 10.1111/apt.14023.
  - [382] X. Qiu, J. Ma, K. Wang, and H. Zhang, "Chemopreventive effects of 5-aminosalicylic acid on inflammatory bowel disease-associated colorectal cancer and dysplasia: a systematic review with meta-analysis," *Oncotarget*, 2017, doi: 10.18632/oncotarget.13715.
  - [383] F. S. Velayos, J. P. Terdiman, and J. M. Walsh, "Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: A systematic review and metaanalysis of observational studies," *American Journal of Gastroenterology*. 2005, doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.41442.x.
  - [384] G. A. Moody, V. Jayanthi, C. S. J. Probert, H. Mac Kay, and J. F. Mayberry, "Long-term therapy with sulphasalazine protects against colorectal cancer in ulcerative colitis: A retrospective study of colorectal cancer risk and compliance with treatment in Leicestershire," *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1996, doi: 10.1097/00042737-199612000-00009.
  - [385] T. P. van Staa, "5-Aminosalicylate use and colorectal cancer risk in inflammatory bowel disease: a large epidemiological study," *Gut*, vol. 54, no. 11, pp. 1573–1578, Nov. 2005, doi: 10.1136/gut.2005.070896.
  - [386] T. Jess *et al.*, "Risk factors for colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease: A nested case-control study from Copenhagen County, Denmark and Olmsted County, Minnesota," *Am. J. Gastroenterol.*, 2007, doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01070.x.
  - [387] V. Annese *et al.*, "European evidence-based consensus: Inflammatory bowel disease and malignancies," *J. Crohn's Colitis*, vol. 9, no. 11, pp. 945–965, 2015, doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv141.
  - [388] J. Gong *et al.*, "Use of thiopurines and risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel diseases: A meta-analysis," *PLoS One*, 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0081487.
  - [389] T. Jess, A. Lopez, M. Andersson, L. Beaugerie, and L. Peyrin-Biroulet, "Thiopurines and Risk of Colorectal Neoplasia in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis," *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2014, doi: 10.1016/j.cgh.2014.05.019.
  - [390] M. J. Lu, X. Y. Qiu, X. Q. Mao, X. T. Li, and H. J. Zhang, "Systematic review with meta-analysis: thiopurines decrease the risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease," *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 47, no. 3, pp. 318–331, Feb. 2018, doi: 10.1111/apt.14436.
  - [391] W. Jiang, J. W. Hu, X. R. He, W. L. Jin, and X. Y. He, "Statins: a repurposed drug to fight cancer," *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, vol. 40, no. 1, pp. 1–33, 2021, doi: 10.1186/s13046-021-02041-2.
  - [392] N. J. Samadder *et al.*, "Risk of colorectal cancer in self-reported inflammatory bowel disease and modification of risk by statin and NSAID use," *Cancer*, 2011, doi: 10.1002/cncr.25731.
  - [393] A. N. Ananthakrishnan *et al.*, "Statin Use Is Associated With Reduced Risk of Colorectal Cancer in Patients With Inflammatory Bowel Diseases," *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2016, doi: 10.1016/j.cgh.2016.02.017.
  - [394] S. C. Shah *et al.*, "Statin exposure is not associated with reduced prevalence of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease," *Gut Liver*, vol. 13, no. 1, pp. 54–61, 2019, doi: 10.5009/gnl18178.
  - [395] B. K. Popivanova *et al.*, "Blocking TNF- $\alpha$  in mice reduces colorectal carcinogenesis

- associated with chronic colitis,” *J. Clin. Invest.*, 2008, doi: 10.1172/JCI32453.
- [396] C. G. Chapman and D. T. Rubin, “The potential for medical therapy to reduce the risk of colorectal cancer and optimize surveillance in inflammatory bowel disease,” *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*. 2014, doi: 10.1016/j.giec.2014.03.008.
- [397] H. Fidder *et al.*, “Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: A single-centre cohort study,” *Gut*, 2009, doi: 10.1136/gut.2008.163642.
- [398] N. N. Andersen *et al.*, “Association between tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonists and risk of cancer in patients with inflammatory bowel disease,” *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, 2014, doi: 10.1001/jama.2014.5613.
- [399] Eaden, Abrams, Ekbom, Jackson, and Mayberry, “Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study,” *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 14, no. 2, pp. 145–153, Feb. 2000, doi: 10.1046/j.1365-2036.2000.00698.x.
- [400] C. A. Siegel and B. E. Sands, “Risk factors for colorectal cancer in Crohn’s colitis: A case-control study,” *Inflamm. Bowel Dis.*, 2006, doi: 10.1097/00054725-200606000-00008.
- [401] V. Subramanian and R. F. Logan, “Chemoprevention of colorectal cancer in inflammatory bowel disease,” *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, vol. 25, no. 4–5, pp. 593–606, 2011, doi: 10.1016/j.bpg.2011.09.003.
- [402] D. M. H. Chascsa and K. D. Lindor, “Emerging therapies for PBC,” *J. Gastroenterol.*, vol. 55, no. 3, pp. 261–272, 2020, doi: 10.1007/s00535-020-01664-0.
- [403] G. Paumgartner and U. Beuers, “Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: Mechanisms of action and therapeutic use revisited,” *Hepatology*, 2002, doi: 10.1053/jhep.2002.36088.
- [404] B. Y. Tung *et al.*, “Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis,” *Ann. Intern. Med.*, vol. 134, no. 2, pp. 89–95, 2001, doi: 10.7326/0003-4819-134-2-200101160-00008.
- [405] D. S. Pardi, E. V. Loftus, W. K. Kremers, J. Keach, and K. D. Lindor, “Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis,” *Gastroenterology*, 2003, doi: 10.1053/gast.2003.50156.
- [406] S. Singh, S. Khanna, D. S. Pardi, E. V. Loftus, and J. A. Talwalkar, “Effect of ursodeoxycholic acid use on the risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis,” *Inflamm. Bowel Dis.*, 2013, doi: 10.1097/MIB.0b013e318286fa61.
- [407] J. E. Eaton *et al.*, “High-dose ursodeoxycholic acid is associated with the development of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis,” *American Journal of Gastroenterology*. 2011, doi: 10.1038/ajg.2011.156.
- [408] L. Lindström *et al.*, “High dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis does not prevent colorectal neoplasia,” *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2012, doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04966.x.
- [409] L. Biancone *et al.*, “European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Special situations,” *J. Crohn’s Colitis*, vol. 2, no. 1, pp. 63–92, 2008, doi: 10.1016/j.crohns.2007.12.001.
- [410] R. Chapman *et al.*, “Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis,” *Hepatology*. 2010, doi: 10.1002/hep.23294.
- [411] N. E. Burr, M. A. Hull, and V. Subramanian, “Does aspirin or non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drug use prevent colorectal cancer in inflammatory bowel disease?,” *World J. Gastroenterol.*, vol. 22, no. 13, pp. 3679–3686, 2016, doi: 10.3748/wjg.v22.i13.3679.
- [412] A. E. Ratajczak, A. Szymczak-Tomczak, A. M. Rychter, A. Zawada, A. Dobrowolska,

- and I. Krela-Kaźmierczak, “Does folic acid protect patients with inflammatory bowel disease from complications?,” *Nutrients*, vol. 13, no. 11, 2021, doi: 10.3390/nu13114036.
- [413] Y. Pan *et al.*, “Associations between folate and vitamin B12 levels and inflammatory bowel disease: A meta-analysis,” *Nutrients*, vol. 9, no. 4, pp. 1–15, 2017, doi: 10.3390/nu9040382.
- [414] J. L. Franklin and I. H. Rosenberg, “Impaired Folic Acid Absorption in Inflammatory Bowel Disease: Effects of Salicylazosulfapyridine (Azulfidine),” *Gastroenterology*, 1973, doi: 10.1016/S0016-5085(73)80120-9.
- [415] A. U. Dignass *et al.*, “European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases,” *J. Crohn’s Colitis*, vol. 9, no. 3, pp. 211–222, 2015, doi: 10.1093/ecco-jcc/jju009.
- [416] B. A. Lashner, P. A. Heidenreich, G. L. Su, S. V. Kane, and S. B. Hanauer, “Effect of folate supplementation on the incidence of dysplasia and cancer in chronic ulcerative colitis. A case-control study,” *Gastroenterology*, 1989, doi: 10.1016/0016-5085(89)90058-9.
- [417] J. Tang, O. Sharif, C. Pai, and A. L. Silverman, “Mesalamine protects against colorectal cancer in inflammatory bowel disease,” *Dig. Dis. Sci.*, 2010, doi: 10.1007/s10620-009-0942-x.
- [418] J. Satsangi, M. S. Silverberg, S. Vermeire, and J. F. Colombel, “The Montreal classification of inflammatory bowel disease: Controversies, consensus, and implications,” *Gut*, vol. 55, no. 6, pp. 749–753, 2006, doi: 10.1136/gut.2005.082909.
- [419] F. Gomollón *et al.*, “3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn’s disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management,” *J. Crohn’s Colitis*, vol. 11, no. 1, pp. 3–25, 2017, doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw168.
- [420] R. Glynne-Jones *et al.*, “Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up,” *Ann. Oncol.*, vol. 28, no. Supplement 4, pp. iv22–iv40, 2017, doi: 10.1093/annonc/mdx224.
- [421] J. Burisch *et al.*, “Validation of the ‘United Registries for Clinical Assessment and Research’ [UR-CARE], a European online registry for clinical care and research in inflammatory bowel disease,” *J. Crohn’s Colitis*, vol. 12, no. 5, pp. 532–537, 2018, doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy015.
- [422] Participants in the Paris Workshop, “The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon,” *Gastrointest. Endosc.*, vol. 58, no. 6, pp. S3–S43, Dec. 2003, doi: 10.1016/S0016-5107(03)02159-X.
- [423] D. Kastenberger, G. Bertiger, and S. Brogadir, “Bowel preparation quality scales for colonoscopy,” *World J. Gastroenterol.*, vol. 24, no. 26, pp. 2833–2843, Jul. 2018, doi: 10.3748/wjg.v24.i26.2833.
- [424] A. Sturm *et al.*, “Ecco-esgar guideline for diagnostic assessment in ibd part 2: Ibd scores and general principles and technical aspects,” *J. Crohn’s Colitis*, vol. 13, no. 3, pp. 273–284E, 2019, doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy114.
- [425] J. D. Betteridge, S. P. Armbruster, C. Maydonovitch, and G. R. Veerappan, “Inflammatory bowel disease prevalence by age, gender, race, and geographic location in the U.S. military health care population,” *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 19, no. 7, pp. 1421–1427, 2013, doi: 10.1097/MIB.0b013e318281334d.
- [426] I. S. Soon, N. A. Molodecky, D. M. Rabi, W. A. Ghali, H. W. Barkema, and G. G. Kaplan, “The relationship between urban environment and the inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis,” *BMC Gastroenterol.*, vol. 12, no. 1, p. 1, 2012, doi: 10.1186/1471-230X-12-51.
- [427] T. Jess *et al.*, “Incidence and Prognosis of Colorectal Dysplasia in Inflammatory Bowel

- Disease: A Population-based Study from Olmsted County, Minnesota,” *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 12, no. 8, pp. 669–676, Aug. 2006, doi: 10.1097/00054725-200608000-00001.
- [428] E. Liverani, E. Scaiola, R. John Digby, M. Bellanova, and A. Belluzzi, “How to predict clinical relapse in inflammatory bowel disease patients,” *World J. Gastroenterol.*, vol. 22, no. 3, pp. 1017–1033, 2016, doi: 10.3748/wjg.v22.i3.1017.
- [429] M. D. Rutter, D. A. Gorard, T. Kitiyakara, and A. S. McIntyre, “Are adenomatous polyps rare in ulcerative colitis? [2] (multiple letters),” *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 21, no. 1, pp. 98–99, 2005, doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.02303.x.
- [430] M. Ferlitsch *et al.*, “Sex-Specific Prevalence of Adenomas, Advanced Adenomas, and Colorectal Cancer in Individuals Undergoing Screening Colonoscopy,” *JAMA*, vol. 306, no. 12, p. 1352, Sep. 2011, doi: 10.1001/jama.2011.1362.
- [431] P. H. Rubin *et al.*, “Colonoscopic polypectomy in chronic colitis: Conservative management after endoscopic resection of dysplastic polyps,” *Gastroenterology*, vol. 117, no. 6, pp. 1295–1300, Dec. 1999, doi: 10.1016/S0016-5085(99)70279-9.
- [432] T. Kitiyakara, D. M. Bailey, A. S. McIntyre, and D. A. Gorard, “Adenomatous colonic polyps are rare in ulcerative colitis,” *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 19, no. 8, pp. 879–887, 2004, doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.01914.x.
- [433] K. Suzuki, T. Muto, M. Shinozaki, T. Yokoyama, K. Matsuda, and T. Masaki, “Differential diagnosis of dysplasia-associated lesion or mass and coincidental adenoma in ulcerative colitis,” *Dis. Colon Rectum*, vol. 41, no. 3, pp. 322–327, 1998, doi: 10.1007/BF02237486.
- [434] M. D. Rutter *et al.*, “Thirty-Year Analysis of a Colonoscopic Surveillance Program for Neoplasia in Ulcerative Colitis,” *Gastroenterology*, vol. 130, no. 4, pp. 1030–1038, 2006, doi: 10.1053/j.gastro.2005.12.035.
- [435] W. Sano *et al.*, “Serrated polyps of the colon and rectum: Remove or not?,” *World J. Gastroenterol.*, vol. 26, no. 19, pp. 2276–2285, 2020, doi: 10.3748/wjg.v26.i19.2276.
- [436] M. C. S. Wong *et al.*, “Global Prevalence of Colorectal Neoplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis,” *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 18, no. 3, pp. 553–561.e10, 2020, doi: 10.1016/j.cgh.2019.07.016.
- [437] E. Dekker *et al.*, “Performance measures for colonoscopy in inflammatory bowel disease patients: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative,” *Endoscopy*, vol. 54, no. 09, pp. 904–915, Sep. 2022, doi: 10.1055/a-1874-0946.
- [438] J. Huang *et al.*, “Rate of detection of serrated lesions at colonoscopy in an average-risk population: a meta-analysis of 129,001 individuals,” *Endosc. Int. Open*, vol. 09, no. 03, pp. E472–E481, 2021, doi: 10.1055/a-1333-1776.
- [439] S. Miehlke *et al.*, “European guidelines on microscopic colitis: United European Gastroenterology and European Microscopic Colitis Group statements and recommendations,” *United Eur. Gastroenterol. J.*, vol. 9, no. 1, pp. 13–37, 2021, doi: 10.1177/2050640620951905.
- [440] L. C. Huang and A. Merchea, “Dysplasia and Cancer in Inflammatory Bowel Disease,” *Surg. Clin. North Am.*, vol. 97, no. 3, pp. 627–639, 2017, doi: 10.1016/j.suc.2017.01.010.
- [441] B. Neri *et al.*, “Incident Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease,” *Cancers (Basel)*, vol. 14, no. 3, pp. 1–16, 2022, doi: 10.3390/cancers14030721.
- [442] K. D. Lindor, K. V. Kowdley, and M. E. Harrison, “ACG clinical guideline: Primary sclerosing cholangitis,” *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 110, no. 5, pp. 646–659, 2015, doi: 10.1038/ajg.2015.112.
- [443] B. Barberio, D. Massimi, N. Cazzagon, F. Zingone, A. C. Ford, and E. V. Savarino, “Prevalence of Primary Sclerosing Cholangitis in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis,” *Gastroenterology*, vol. 161, no. 6,

- pp. 1865–1877, 2021, doi: 10.1053/j.gastro.2021.08.032.
- [444] A. Bergquist, K. Said, and U. Broomé, “Changes over a 20-year period in the clinical presentation of primary sclerosing cholangitis in Sweden,” *Scand. J. Gastroenterol.*, vol. 42, no. 1, pp. 88–93, 2007, doi: 10.1080/00365520600787994.
  - [445] A. B. De Vries, M. Janse, H. Blokzijl, and R. K. Weersma, “Distinctive inflammatory bowel disease phenotype in primary sclerosing cholangitis,” *World J. Gastroenterol.*, 2015, doi: 10.3748/wjg.v21.i6.1956.
  - [446] N. N. Baxter, R. Sutradhar, S. S. Forbes, L. F. Paszat, R. Saskin, and L. Rabeneck, “Analysis of administrative data finds endoscopist quality measures associated with postcolonoscopy colorectal cancer,” *Gastroenterology*, 2011, doi: 10.1053/j.gastro.2010.09.006.
  - [447] I. A. Issa and M. NouredDine, “Colorectal cancer screening: An updated review of the available options,” *World J. Gastroenterol.*, vol. 23, no. 28, pp. 5086–5096, 2017, doi: 10.3748/wjg.v23.i28.5086.
  - [448] F. Carbonnel *et al.*, “Colonoscopy of acute colitis - A safe and reliable tool for assessment of severity,” *Dig. Dis. Sci.*, vol. 39, no. 7, pp. 1550–1557, 1994, doi: 10.1007/BF02088063.
  - [449] J. G. Alemanyeh G, “Colonoscopy during an attack of severe ulcerative colitis is a safe procedure and of great value in clinical decision making,” *Alemanyeh G, Järnerot G*, no. 86, pp. 187–190, 1991.
  - [450] G. G. Kaplan, T. Jackson, B. E. Sands, M. Frisch, R. E. Andersson, and J. Korzenik, “The risk of developing Crohn’s disease after an appendectomy: A meta-analysis,” *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 103, no. 11, pp. 2925–2931, 2008, doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.02118.x.
  - [451] R. E. Andersson, G. Olaison, C. Tysk, and A. Ekbom, “Appendectomy is followed by increased risk of Crohn’s disease,” *Gastroenterology*, vol. 124, no. 1, pp. 40–46, 2003, doi: 10.1053/gast.2003.50021.
  - [452] E. L. Barnes, B. Kochar, H. R. Jessup, and H. H. Herfarth, “The Incidence and Definition of Crohn’s Disease of the Pouch: A Systematic Review and Meta-analysis,” *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 25, no. 9, pp. 1474–1480, 2019, doi: 10.1093/ibd/izz005.
  - [453] C. B. Ibrahim, O. C. Aroniadis, and L. J. Brandt, “On the role of ischemia in the pathogenesis of IBD: A review,” *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 16, no. 4, pp. 696–702, 2010, doi: 10.1002/ibd.21061.
  - [454] J. Burisch *et al.*, “East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: The ECCO-EpiCom inception cohort,” *Gut*, vol. 63, no. 4, pp. 588–597, 2014, doi: 10.1136/gutjnl-2013-304636.
  - [455] I. Ordás *et al.*, “Long-Term Efficacy and Safety of Cyclosporine in a Cohort of Steroid-Refractory Acute Severe Ulcerative Colitis Patients from the ENEIDA Registry (1989-2013): A Nationwide Multicenter Study,” *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 112, no. 11, pp. 1709–1718, 2017, doi: 10.1038/ajg.2017.180.
  - [456] V. A. Fenech *et al.*, “P179 The acceptability and utility of United Registries for Clinical Assessment and Research (UR-CARE) database to improve clinical care in a single centre setting,” *J. Crohn’s Colitis*, vol. 14, no. Supplement\_1, pp. S227–S228, Jan. 2020, doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz203.308.
  - [457] K. H. Katsanos *et al.*, “Prevalence of inflammatory bowel disease related dysplasia and cancer in 1500 colonoscopies from a referral center in northwestern Greece,” *J. Crohn’s Colitis*, vol. 5, no. 1, pp. 19–23, 2011, doi: 10.1016/j.crohns.2010.09.001.
  - [458] E. A. Maser, D. B. Sachar, D. Kruse, N. Harpaz, T. Ullman, and J. J. Bauer, “High rates of metachronous colon cancer or dysplasia after segmental resection or subtotal colectomy in Crohn’s colitis,” *Inflamm. Bowel Dis.*, 2013, doi:

- 10.1097/MIB.0b013e318289c166.
- [459] C. Fidalgo, S. Ferreira, I. Rosa, S. Mão De Ferro, and A. Dias Pereira, “Familial adenomatous polyposis and Crohn’s disease in one patient: Dilemmas and concerns,” *Case Rep. Gastroenterol.*, vol. 7, no. 2, pp. 358–362, 2013, doi: 10.1159/000354972.
  - [460] N. J. Samadder, M. Gornick, J. Everett, J. K. Greenson, and S. B. Gruber, “Inflammatory bowel disease and familial adenomatous polyposis,” *J. Crohn’s Colitis*, vol. 7, no. 3, pp. e103–e107, 2013, doi: 10.1016/j.crohns.2012.06.021.
  - [461] S. Bülow, L. B. Svendsen, and A. Mellemegaard, “Metachronous colorectal carcinoma,” *Br. J. Surg.*, vol. 77, no. 5, pp. 502–505, Dec. 2005, doi: 10.1002/bjs.1800770509.
  - [462] M. F. Kaminski *et al.*, “Performance measures for lower gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) quality improvement initiative,” *United Eur. Gastroenterol. J.*, vol. 5, no. 3, pp. 309–334, 2017, doi: 10.1177/2050640617700014.
  - [463] C. Hassan *et al.*, “Bowel preparation for colonoscopy: European society of gastrointestinal endoscopy (esge) guideline-update 2019,” *Endoscopy*, vol. 51, no. 8, pp. 775–794, 2019, doi: 10.1055/a-0959-0505.
  - [464] A. K. Shergill *et al.*, “The role of endoscopy in inflammatory bowel disease,” *Gastrointest. Endosc.*, vol. 81, no. 5, pp. 1101–1121.e13, 2015, doi: 10.1016/j.gie.2014.10.030.
  - [465] S. Menees, P. Higgins, S. Korsnes, and G. Elta, “Does colonoscopy cause increased ulcerative colitis symptoms?,” *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 13, no. 1, pp. 12–18, 2007, doi: 10.1002/ibd.20049.
  - [466] L. Masi, I. Capobianco, C. Magrì, I. Marafini, V. Petito, and F. Scaldaferri, “MicroRNAs as Innovative Biomarkers for Inflammatory Bowel Disease and Prediction of Colorectal Cancer,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 23, no. 14, 2022, doi: 10.3390/ijms23147991.
  - [467] A. Paraskevi, G. Theodoropoulos, I. Papaconstantinou, G. Mantzaris, N. Nikiteas, and M. Gazouli, “Circulating MicroRNA in inflammatory bowel disease,” *J. Crohn’s Colitis*, vol. 6, no. 9, pp. 900–904, 2012, doi: 10.1016/j.crohns.2012.02.006.
  - [468] Z. Yuan *et al.*, “Dynamic plasma microRNAs are biomarkers for prognosis and early detection of recurrence in colorectal cancer,” *Br. J. Cancer*, vol. 117, no. 8, pp. 1202–1210, 2017, doi: 10.1038/bjc.2017.266.
  - [469] X. Peng *et al.*, “A three-miRNA panel in serum as a noninvasive biomarker for colorectal cancer detection,” *Int. J. Biol. Markers*, vol. 35, no. 3, pp. 74–82, 2020, doi: 10.1177/1724600820950740.
  - [470] Y. Ma *et al.*, “Circulating miR-31 as an effective biomarker for detection and prognosis of human cancer: a meta-analysis,” *Oncotarget*, vol. 8, no. 17, pp. 28660–28671, Apr. 2017, doi: 10.18632/oncotarget.15638.
  - [471] Y. N. Wang, Z. H. Chen, and W. C. Chen, “Novel circulating microRNAs expression profile in colon cancer: A pilot study,” *Eur. J. Med. Res.*, vol. 22, no. 1, pp. 1–11, 2017, doi: 10.1186/s40001-017-0294-5.
  - [472] C. G. Chapman and J. Pekow, “The emerging role of miRNAs in inflammatory bowel disease: a review,” *Therap. Adv. Gastroenterol.*, vol. 8, no. 1, pp. 4–22, Jan. 2015, doi: 10.1177/1756283X14547360.