

PRACA POGLĄDOWA

CHEMOPREWENCJA W NIESWOISTYCH CHOROBYCH ZAPALNYCH JELIT

CHEMOPREVENTION IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

✉ GRAŻYNA RYDZEWSKA^{1,2}

1 Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

2 Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii z Pododdziałem Leczenia Nieswoistych Chorób Zapalnych Jelit, Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA w Warszawie



Grażyna Rydzewska
Klinika Chorób Wewnętrznych
i Gastroenterologii z Pododdziałem Leczenia
Nieswoistych Chorób Zapalnych Jelit,
Centralny Szpital Kliniczny MSWiA
ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa
Tel.: 22 508 12 40
Fax: 22 508 10 44
grazyna.rydzewska@cskmswia.pl

Wpłynęło: 05.03.2018
Zaakceptowano: 19.03.2018
Opublikowano on-line: 30.03.2018

Cytowanie: Rydzewska G. Chemoprewencja
w nieswoistych chorobach zapalnych jelit.
Zakażenia XXI wieku. 2018;1(1):11–15.

Copyright by MAVIPURO Polska Sp. z o.o., Warszawa, 2018.
Wszystkie prawa zastrzeżone. Żadna część niniejszej publikacji
nie może być powielana i rozpowszechniana w jakiegokolwiek
formie i w jakikolwiek sposób bez zgody wydawcy.

STRESZCZENIE:

Nieswoiste zapalne choroby jelit (NCHZJ), w tym głównie wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG), a także choroba Leśniowskiego-Crohna (cL-C) z lokalizacją w jelicie grubym to niewątpliwie choroby w podwyższonym ryzyku raka jelita grubego (CRC). Ryzyko to zależy od rozległości choroby, czasu jej trwania, nasilenia procesu zapalnego, a także czynników dodatkowych, jak np. młody wiek chorego, wywiad rodzinny czy współistnienie stwardniającego zapalenia dróg żółciowych. Proponuje się różne strategie postępowania zmierzające do zmniejszenia ryzyka raka i/lub wczesnego wykrycia CRC lub dysplazji. Jedną z nich są endoskopowe badania przesiewowe, inna to skuteczne i kontrolowane leczenie procesu zapalnego. Ważną rolę spełniają także substancje chemoprewencyjne, spośród których najbardziej udokumentowane jest działanie mesalazyny. Artykuł omawia dane kliniczne dotyczące stosowania mesalazyny w chemoprewencji CRC.

SŁOWA KLUCZOWE: chemoprewencja, mesalazyna, nieswoiste zapalne choroby jelit, rak jelita grubego

ABSTRACT:

Patients with inflammatory bowel disease (IBD) have an increased lifetime risk of developing colorectal cancer (CRC). Independent risk factors for CRC include long disease duration, extensive colonic involvement, young age at onset of IBD, severity of inflammation, primary sclerosing cholangitis, backwash ileitis, and a family history of CRC. Thus, it seems that intestinal inflammation is an underlying mechanism of CRC development in patients with IBD. Different strategies of CRC prevention or at least early detection, have been proposed. Endoscopic surveillance and treatment based on the individual CRC risk are recommended. A treat-to-target strategy is widely discussed in IBD because it can help to better control intestinal inflammation. Treatment with 5-aminosalicylic acid (5-ASA) may reduce mucosal inflammation and thus the CRC risk in patients with ulcerative colitis; this reduction is possible because 5-ASA induces specific molecular mechanisms.

KEY WORDS: chemoprevention, mesalamine, colorectal cancer, inflammatory bowel disease

Leki zawierające kwas 5-aminosalicylowy (5-ASA) stosowane są w terapii różnych chorób zapalnych od lat. Sulfasalazyna jest preparatem zawierającym zarówno 5-ASA, jak i sulfapyrydynę. Jej działanie terapeutyczne w reumatoidalnym zapaleniu stawów poznano już w latach pięćdziesiątych ubiegłego wieku. W następnych latach odkryto także korzystne działanie sulfasalazyny w leczeniu nieswoistych zapalnych chorób jelit, szczególnie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Ze względu na dosyć częste działania niepożądane sulfasalazyny, w tym reakcje alergiczne i nietolerancje, do leczenia wprowadzono preparaty zawierające tylko 5-ASA, do których należy mesalazyna.

Mechanizm działania tych szeroko stosowanych w leczeniu nieswoistych zapalnych chorób jelit, wręcz podstawowych leków nie jest do końca jasny. Wydaje się, że główne działanie przeciwzapalne odbywa się poprzez:

1. Hamowanie syntezy cytokin prozapalnych.
2. Hamowanie syntezy prostaglandyn i leukotrienów.
3. Działanie antyoksydacyjne poprzez „zmiatanie” wolnych rodników tlenowych.
4. Działanie immunosupresyjne.
5. Upośledzenie funkcji adhezyjnych leukocytów.

Dodatkowe działania mesalazyny to także indukcja apoptozy oraz hamowanie chemotaksji leukocytów. Mesalazyna jest lekiem działającym głównie miejscowo, stąd jej wysoka skuteczność w przypadku dostarczenia cząsteczki w optymalnym stężeniu do zmienionego zapalnie odcinka jelita [1].

RYZIKO RAKA JELITA GRUBEGO W NCHZJ

Zwiększone ryzyko CRC w nieswoistych chorobach zapalnych jelit jest znanym od dawna faktem. Po raz pierwszy opisano to zjawisko u pacjentów z WZJG w roku 1925, a następnie w roku 1948, także u chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna, z lokalizacją w jelicie grubym [2]. Pierwszy systematyczny przegląd oceniający takie ryzyko opublikowany został dopiero w roku 2001 [3]. Na podstawie tej pracy skumulowane ryzyko CRC ustalone jest na 2 po 10 latach, 8 po 20 latach i 18% po 30 latach trwania choroby. Dane te różnią się nieco w innych publikacjach, niewątpliwie jednak większość autorów jest zgodna, że ryzyko takie jest na pewno znacznie zwiększone w porównaniu do populacji ogólnej. Według kolejnych badań ryzyko CRC w NCHZJ jest o 60% wyższe niż w populacji ogólnej i względnie stabilne z czasem [4].

Biorąc pod uwagę mechanizm powstania zmian nowotworowych w obrębie jelita grubego, podkreślić należy, że w przypadku przewlekłego procesu zapalnego ryzyko raka nie jest właściwie wprost proporcjonalne do czasu trwania choroby, ale do czasu trwania aktywnego procesu

zapalnego. Tak więc na pewno bardziej prawdopodobna będzie możliwość rozwoju CRC u pacjenta chorującego przez 10 lat bez remisji choroby niż w przypadku chorego, u którego przez 10 lat stwierdzono jedynie kilka nawrotów aktywnego zapalenia. W takim aspekcie leczenie zakładające intensywne monitorowanie zmian zapalnych w jelicie, z zastosowaniem biomarkerów, takich jak kalprotektyna, wydaje się bardzo uzasadnione, podobnie jak założenie, że celem leczenia powinna być w tym wypadku „głęboka” remisja, charakteryzująca się m.in. ustąpieniem zmian endoskopowych, a nie tylko poprawa kliniczna.

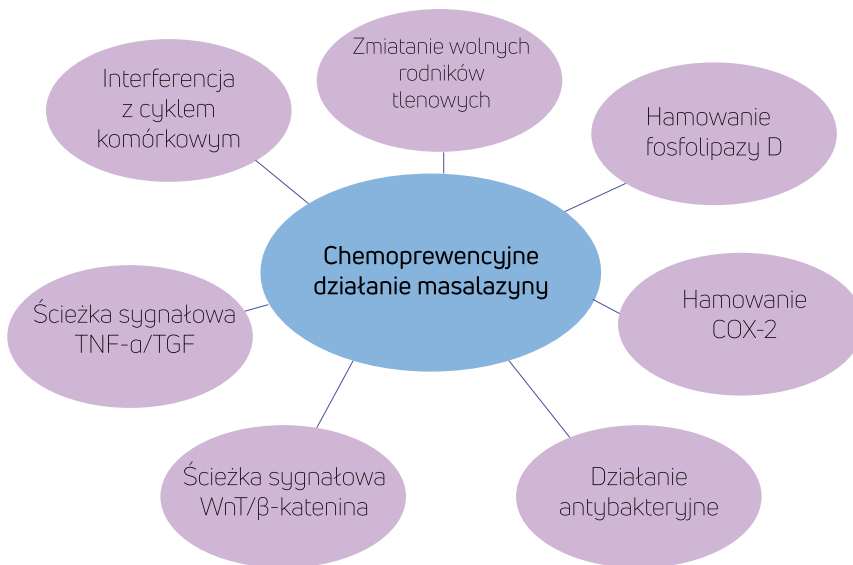
Eksperci European Crohn and Colitis Organisation (ECCO) są zgodni, że pacjenci z NCHZJ mają wyższe ryzyko raka jelita grubego niż populacja ogólna. Ryzyko CRC we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego zależy, ich zdaniem, od czasu trwania choroby, wywiadu rodzinnego raka jelita grubego oraz współistnienia pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych (PSC) [5].

ZAPOBIEGANIE POWSTANIU RAKA JELITA GRUBEGO W NCHZJ

Czy znając zwiększone ryzyko CRC w nieswoistych chorobach zapalnych jelit, można w jakikolwiek skuteczny sposób mu zapobiec?

Niewątpliwie w prewencji raka rozważanych jest kilka różnych strategii, które zresztą powinny być stosowane jednocześnie. Jedną z nich jest lepsza kontrola choroby, niedopuszczająca do długotrwałego nasilenia procesu zapalnego w jelicie. Promowana ostatnio w wielu chorobach przewlekłych strategia T2T – „treat to target”, czyli leczenia do uzyskania predefiniowanego celu, zakłada, iż celem powinna być remisja kliniczna i endoskopowa, czyli brak zapalenia w obrębie błony śluzowej jelita. Wymaga to ścisłego monitorowania stanu klinicznego pacjenta i niewątpliwie jest zalecanym sposobem postępowania. Strategia ta powinna uwzględniać optymalizację leczenia na każdym jego etapie, ocenę skuteczności terapii w odpowiednim czasie i jej modyfikację bądź przez zwiększenie dawki, bądź zmianę lub dołączenie innego leku. Dotyczy to także początkowych etapów leczenia, jak np. stosowania mesalazyny we WZJG. Wykazano bowiem, że w chorobie o cięższym przebiegu oraz większej rozległości zmian skuteczne jest stosowanie zwiększonych dawek tego leku do 4–4,8 g/dobę.

Kolejna możliwość, zalecana zarówno w wytycznych ECCO, jak i towarzystw narodowych, to monitorowanie endoskopowe pacjentów podwyższonego ryzyka, a do takich należą wszyscy chorzy z zajęтым procesem zapalnym jelitem grubym. Kolonoskopia przesiewowa w tej grupie pacjentów zalecana jest już po 8–10 latach trwania choroby, a jej częstość uzależniona jest od zasięgu zmian oraz współistniejących czynników ryzyka raka. Badanie przesiewowe



Ryc. 1. Potencjalne mechanizmy molekularne chemoprewencyjnego działania mesalazyny [10].

wykonywane powinno być w okresie remisji, zaleca się stosowanie chromoendoskopii oraz pobieranie licznych wycinków z miejsc zmienionych i niezmienionych w celu stwierdzenia dysplazji. W przypadku lewostronnej lokalizacji zapalenia kolonoskopia zalecana jest po 15 latach [5-7].

MESALAZYNA W PREWENCJI CRC U PACJENTÓW Z CHOROBYMI ZAPALNYMI JELIT

Działanie chemoprewencyjne różnych preparatów jest od lat przedmiotem badań, aczkolwiek w przypadku wielu substancji trudno czasem o kliniczne konkluzje. Dlaczego mesalazyna może działać chemoprewencyjnie? Podstawy do takiego działania są niewątpliwe i wynikają zarówno ze zmniejszania i kontrolowania procesu zapalnego w obrębie jelita, jak również ze specyficznych mechanizmów molekularnych.

Wiele badań wskazuje, iż opisywana wcześniej strategia leczenia do osiągnięcia celu (T2T), którym w tym przypadku jest wygojenie błony śluzowej jelita, a tym samym brak objawów zapalenia, jest skuteczną strategią w prewencji CRC. Jedno z przeprowadzonych badań kohortowych wskazało, iż ryzyko zarówno raka jelita grubego, jak również dysplazji dużego stopnia, jest znacznie większe przy dużym nasileniu zapalenia [8]. Wydaje się, że ryzyko raka zależy zarówno od obecności makroskopowych, jak i histologicznych zmian w jelicie [9].

Molekularne mechanizmy potencjalnego działania chemoprewencyjnego mesalazyny są różnorodne i najlepiej podsumowuje je rycina 1 przedstawiona na podstawie publikacji z roku 2010 [10]. Jednym z podstawowych jest interferencja w cykl komórkowy, zwiększająca stabilność genomu i zmniejszająca potencjalną karcinogenezę. Pozostałe

mechanizmy to działanie na ścieżkę sygnałową TNF- α /TGF, modulacja ścieżki sygnałowej WNT/ β -keratyna, działanie antybakteryjne, hamowanie cyklooksygenazy 2, hamowanie fosfolipazy D, a także działanie antyoksydacyjne poprzez zmiananie wolnych rodników tlenowych [2, 11, 12].

Korzystne działanie mesalazyny zarówno poprzez omówione powyżej w skrócie mechanizmy molekularne, jak również poprzez działanie zmniejszające zapalenie oraz powodujące wygojenie błony śluzowej jelita stało się podstawą do polskich rekomendacji dotyczących chemoprewencyjnego działania tej cząsteczki. Były to pierwsze rekomendacje mesalazyny w tym wskazaniu, eksperci PTG-E byli zgodni, iż stosowanie 2 g mesalazyny na dobę w leczeniu podtrzymującym jest jednocześnie zalecaną dawką chemoprewencyjną [13]. Wytyczne te, opublikowane już w 2010 roku, są nadal aktualne, a kolejne publikowane badania wskazują, że również zalecana dawka jest optymalna w tym postępowaniu.

W opublikowanej w roku 2012 metaanalizie dotyczącej roli mesalazyny w gojeniu się błony śluzowej jelita ustosunkowano się również do optymalnych dawek tego preparatu. Według przedstawionych w niej badań leki zawierające 5-ASA pozwoliły uzyskać wygojenie śluzówki (MH) u prawie połowy pacjentów z WZJG (43,7%). Spośród tych leczonych doustnie MH uzyskano u 36,9%, a drogą doodbytniczą u 50,3%. Nie zaobserwowano znamienych różnic w odniesieniu do różnych form leków zawierających 5-ASA [9].

Kolejne bardzo ciekawe opracowanie dotyczące chemoprewencyjnego zastosowania preparatów mesalazyny opublikowane zostało w roku 2010 [14]. Autorzy przedstawili analizę dotyczącą 1594 pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit, wśród których zidentyfikowali 30 pacjentów z CRC. Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, iż mesalazyna w dawce większej lub równej 4,5 g zmniejszała ryzyko CRC o 94,6%. Znamienne redukował także

to ryzyko kwas foliowy (89%). Dyskusyjna była oczywiście stosunkowo wysoka oceniana dawka mesalazyny, skuteczna w terapii zaostrzenia, lecz raczej niezalecana w leczeniu podtrzymującym remisję choroby.

Jedna z opublikowanych ostatnio metaanaliz rozwiewa wszystkie dotychczasowe wątpliwości dotyczące chemoprewencyjnego działania mesalazyny [15]. Autorzy na początku opracowania komentują, iż pomimo potencjalnie znanych mechanizmów działania protekcyjnego wyniki badań dotyczących chemoprewencji wciąż nie są jednoznaczne. Dlatego też postanowili dokonać kolejnej metaanalizy badań dotyczących tego tematu. Po przejrzaniu systematycznym 102 publikacji zidentyfikowanych w bazach naukowych wyłoniono 26 artykułów spełniających założone kryteria metodologiczne. W badaniach tych uwzględniono 15460 pacjentów w celu zbadania zarówno ryzyka CRC, jak i chemoprewencyjnego wpływu mesalazyny. Zgodnie z wynikami tej szerokiej metaanalizy preparaty mesalazyny miały ewidentnie chemoprewencyjny efekt, zmniejszający ryzyko CRC, nie wykazano natomiast ewidentnego wpływu w tej grupie na rozwój dysplazji w jelicie. Efekt był widoczny zarówno we wrzodzącym zapaleniu jelita grubego, jak i chorobie Leśniowskiego-Crohna dotyczącej jelita grubego, aczkolwiek zdecydowanie był wyraźniejszy u chorych z WZJG. Autorzy konkludują, iż dawka mesalazyny większa niż 1,2 g na dobę skutecznie zapobiega CRC w tej grupie chorych. Ciekawy jest fakt, że efekt ten nie był obserwowany w przypadku sulfasalazyny.

W podsumowaniu należy stwierdzić, iż zwiększone ryzyko raka jelita grubego u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit nie budzi obecnie żadnych wątpliwości. Ryzyko to zależy od rozległości trwania choroby, jej aktywności i czasu trwania, a także dodatkowych czynników współistniejących, jak np. wywiad rodzinny CRC czy też współistnienie PSC.

Czynniki te stały się podstawą zaproponowanych schematów nadzoru endoskopowego, który jest niewątpliwie niezwykle ważną strategią we wczesnym wykrywaniu zmian dysplastycznych i nowotworowych.

Kolejnym ważnym elementem jest podnoszony coraz częściej fakt, że ryzyko raka jelita grubego w nieswoistych zapalnych chorobach jelit bardziej niż od czasu trwania choroby zależy od czasu aktywnego zapalenia w obrębie jelita. W związku z tym leczenie „do celu”, którym ma być wygojenie się błony śluzowej jelita, ma ogromne znaczenie na każdym etapie trwania choroby. W leczeniu należy więc optymalizować dawki leków i czas trwania terapii. Dotyczy to również stosowania mesalazyny, ponieważ udowodniono skuteczność wysokich dawek (4 g/dobę i powyżej) w leczeniu zmian o dużej rozległości i cięższym przebiegu. Być może więc wczesna identyfikacja pacjentów ze złą prognozą i agresywnym przebiegiem choroby, powszechne

zastosowanie biomarkerów w celu kontroli wygojenia śluzówki i konsekwentne stosowanie strategii T2T będą również miały znaczenie w prewencji CRC.

Ostatnim omawianym elementem jest rola mesalazyny w chemoprewencji CRC w przypadku zmian w obrębie jelita grubego, która po przedstawionej dyskusji w literaturze, a także wynikach ostatniej metaanalizy, nie budzi wątpliwości. Tak więc wydaje się zasadne zalecanie pacjentom z WZJG stosowanie podtrzymujących dawek tego leku, nie tylko w celu podtrzymania remisji choroby, ale także chemoprewencyjnie.

Nieco więcej wątpliwości budzi stosowanie 5-ASA w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna, gdzie rola tego leku nie jest wystarczająco dobrze udokumentowana i właściwie eksperci ECCO, jak i wielu innych praktyków nie zalecają mesalazyny w tej chorobie. Wyjątkiem wydaje się jednak lokalizacja zmian w obrębie jelita grubego, ponieważ wiele badań wskazuje na korzystne działanie chemoprewencyjne również w tym przypadku.

KONFLIKT INTERESÓW: nie zgłoszono.

PIŚMIENICTWO

1. Ye B, van Langenberg DR. Mesalazine preparations for the treatment of ulcerative colitis: Are all created equal? *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2015;6(4):137-144 [doi: 10.4292/wjgpt.v6.i4.137].
2. Lopez A, Peyrin-Biroulet L. 5-Aminosalicylic Acid and Chemoprevention: Does It Work? *Dig Dis* 2013;31(2):248-253 [doi: 10.1159/000353806].
3. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001;48(4):526-535.
4. Herrinton LJ, Liu L, Levin TR, Allison JE, Lewis JD, Velayos F. Incidence and mortality of colorectal adenocarcinoma in persons with inflammatory bowel disease from 1998 to 2010. *Gastroenterology* 2012;143(2):382-389 [doi: 10.1053/j.gastro.2012.04.054].
5. Annese V, Beaugerie L, Egan L, Biancone L, Bolling C, Brandts C, i wsp. European Evidence-based Consensus: Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. *J Crohns Colitis* 2015;9(11):945-965 [doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv141].
6. Wyszkowski M, Rydzewska G. Endoscopic surveillance in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny.* 2011;6(5):279-283 [doi: 10.5114/pg.2011.25375].
7. Gonciarz M, Szkudłapski D, Mularczyk A, Radwan P, Kłopotcka M, Bartnik W i wsp. Wytyczne postępowania z chorymi na nieswoiste zapalne choroby jelit w praktyce lekarza rodzinnego. *Lekarz POZ* 2017;3(1):1-11.
8. Gupta RB, Harpaz N, Itzkowitz S, Hossain S, Matula S, Kornbluth A i wsp. Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a cohort study. *Gastroenterology* 2007;133(4):1099-1105 [10.1053/j.gastro.2007.08.001].
9. Romkens TE, Kampschreur MT, Drenth JP, van Oijen MG, de Jong DJ. High mucosal healing rates in 5-ASA-treated ulcerative colitis patients: results of a meta-analysis of clinical trials. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18(11):2190-2198 [doi: 10.1002/ibd.22939].
10. Lyakhovich A, Gasche C. Systematic review: molecular chemoprevention of colorectal malignancy by mesalazine. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;31:202-209 [doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04195.x].
11. Sun L, Wang X, Yao H, Li W, Son YO, Luo J i wsp. Reactive oxygen species mediate Cr(VI) - induced S phase arrest through p53 in human colon cancer cells. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology* 2012;31(2):95-107 [doi: 10.1615/JEnviron-PatholToxicolOncol.v31.i2.20].

12. Campregher C, Luciani MG, Biesenbach P, Evstatiev R, Lyakhovich A, Gasche C. The position of the amino group on the benzene ring is critical for mesalamine's improvement of replication fidelity. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16(4):576–582 [doi: 10.1002/ibd.21112].
13. Zagórowicz E, Albrecht P, Bartnik W i wsp. Rekomendacje Sekcji Jelitowej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące aminosalicylanów we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego oraz dotyczące chemoprewencji raka jelita grubego w tej chorobie. *Gastroenterologia Kliniczna* 2010;2(2):41–48.
14. Tang J, Sharif O, Pai C, Silverman AL. Mesalamine protects against colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2010;55:1696–1703 [doi: 10.1007/s10620-009-0942-x].
15. Qiu X, Ma J, Wang K, Zhang H. Chemopreventive effects of 5-aminosalicylic acid on inflammatory bowel disease-associated colorectal cancer and dysplasia: a systematic review with meta-analysis. *Oncotarget* 2017;8(1):1031–1045 [doi: 10.18632/oncotarget.13715].