

kolitidy a studovaná i v terapii IBD, je u nemocných s PSC též v malých studiích zkoušena, zatím s pozitivním efektem na zlepšení cholestatického laboratorního obrazu. Další studie v tomto duchu probíhají (87).

Obeticholová kyselina je sice primárně testována u nonrespondérů na léčbu UDCA u nemocných s PBC, ale její anticholestatické, protizánětlivé a antifibrózní působení se ukázalo ve studii AESOP potenciálně slibné i v terapii PSC (88).

V neposlední řadě jsou testovány i PPAR agonisté – fibráty, které se uplatňují nejen v metabolických pochodech, ale i na úrovni reakcí monocyto-makrofágového systému. Fenofibrát a zejména bezafibrát mající širší spektrum účinku jak na  $\alpha$ , tak  $\gamma$  a  $\delta$  receptory byly testovány s pozitivní odpovědí na hladinu ALP, i když zatím jen v menších studiích (89, 90).

### Riziko vzniku malignit u nemocných s PSC

U nemocných s PSC v průběhu života narůstá riziko vzniku maligních nádorů. Nejvyšší riziko je pro vznik cholangiogenního karcinomu, karcinomu žlučníku, pankreatu a u nemocných s PSC-IBD i karcinomu tračnicku. V rozsáhlé studii ze Švédska bylo riziko hepatobilárních malignit zvýšeno 161x, kolorektálního karcinomu 10x proti běžné populaci a celkový výskyt maligních onemocnění v souboru činil 13 %. Maligní nádory, jako příčina úmrtí u nemocných s PSC, tvoří v některých souborech až 40 % (91, 92).

### Cholangiogenní karcinom (CCA)

Životní riziko vzniku CCA je uváděno 10–20 % (44, 91). Podle některých studií riziko narůstá převážně ve vyšším věku, u mužů, s vysokým Mayo risk skóre (MRS > 4), se zvýšenou hladinou sérového bilirubinu, anamnézou varikózního krvácení a dobou trvání asociované IBD kolitidy (93, 94). Riziko zvyšuje i konzumace alkoholu a kouření (95). Přitom nejvýznamnějším rizikovým faktorem je věk v době diagnózy, mužské pohlaví a asociace s ulcerózní kolitidou (96).

Z klinického pohledu je důležité, že až 1/3 CCA u nemocných s dominantní stenózou je diagnostikována do 1 roku od diagnózy PSC. Proto je nutno na tuto diagnózu intenzivně pomýšlet již v době diagnózy a včasně spolu MR/MRCP indikovat i ERCP s odběrem biologického materiálu. Dosud bohužel nemáme spolehlivý biomarker. Široce užívaný CA 19–9 (carbohydrate antigen) nemá bohužel dostatečnou senzitivitu a specifitu pro záchyt časných lézí. Pro cut-off hodnoty 121 U/ml je uváděna senzitivita 78 % a specifita 98 % (97). V případě nižších cut-off hodnot pak získáváme vysoké procento falešně pozitivních výsledků. Problematická je i častá elevace CA 19–9 u samotné cholestázy. Zvýšené hodnoty nalézáme až u 1/3 nemocných s PSC bez maligního onemocnění (98).

I když současná doporučení pro dispenzarizaci nejsou zcela jednoznačná, doporučuje se kombinovat vyšetření CA 19–9 s UZ vyšetřením 1x za půl roku nebo roční provádění MR/MRCP (44, 99). U nemocných s elevací CA 19–9 bez zřejmé dominantní stenózy pak provádění MR/MRCP častější.

### Karcinom žlučníku a hepatocelulární karcinom

Výskyt karcinomu žlučníku je u nemocných s PSC uváděn kolem 3,5 %, což je přibližně 10x více než v běžné populaci (100). I výskyt cholecysto-

litiázy, cholecystitidy a polypů žlučníku je u nemocných s PSC zvýšen. Screening pro karcinom žlučníku probíhá stejným způsobem jako pro cholangiogenní karcinom. V současné době AASLD i EASL doporučuje u všech nemocných s nálezem léze v oblasti žlučníku provedení cholecystektomie (44, 69, 74).

Podle současného konsenzu léze žlučníku nad 8 mm jsou u nemocných s PSC s vysokou pravděpodobností neoplastické. Obtížnější situace je u nemocných s pokročilejším jaterním onemocněním, u kterých je i cholecystektomie spojena s vysokým operačním rizikem. Některé autority u nemocných Child-Pugh nad 7 bodů a lézí do 8 mm doporučují pouze ultrazvukové sledování v intervalech 3 měsíců a chirurgický zákrok indikovat až při progresi.

Výskyt hepatocelulárního karcinomu (HCC) je u nemocných s PSC též zvýšen. Roční incidence je v průměru uváděna kolem 1,5 %. Doporučené sledování je však shodné jako v případě cholangiogenního karcinomu.

### Kolorektální karcinom

Nemocní s PSC asociovanou kolitidou jsou ve vysokém riziku vzniku kolorektálního karcinomu. Desetileté a dvacetileté riziko je uváděno 14 % a 31 %, tedy výrazně vyšší než u nemocných s PSC bez kolitidy, kde je 20leté riziko uváděno kolem 2 % (101).

Ve švédské studii z roku 1995 bylo dokumentováno absolutní riziko vzniku kolorektálního karcinomu 9 % po 10 letech, 31 % po 20 letech a 50 % po 25 letech v porovnání se skupinou nemocných s ulcerózní kolitidou bez PSC (2 %, 5 %, 10 %) (102). Z toho plyne potřeba důsledné diagnostiky IBD u všech nemocných s PSC. Koloskopické vyšetření je indikováno u všech nemocných s PSC v době diagnózy. Vznik karcinomu bývá přitom 2x častější v pravém tračnicku než v levém a klinické projevy proto bývají velmi chudé (103).

**Tab. 7.** Souhrn doporučení pro vyšetření u nemocných s PSC při diagnostice a sledování (82)

Doporučení vyšetření u nemocných s PSC v době diagnózy
Laboratorní vyšetření pro diagnostiku chronických jaterních lézí včetně IgG4
MRCP, zvážení ERCP dle nálezu (dominantní stenóza – cytologie, histologie)
Jaterní biopsie při podezření na překryvný syndrom s AIH nebo small duct PSC
Vyšetření jaterní elasticity
Vyšetření osteopenie/osteoporózy (DEXA)
Koloskopie k vyloučení idiopatického střevního zánětu
Zvážení podání ursodeoxycholové kyseliny v dávce do 17–20 mg/kg/den
U nemocných s jaterní cirhózou vyšetření na přítomnost varixů
Doporučená vyšetření v průběhu sledování
Sledování jaterních funkcí
Vyhledávání deficitu vitamínů rozpustných v tucích
Vyšetření osteopenie/osteoporózy
Vyhledávání CCA: CA 19,9 + UZ jater à 6 měsíců + nebo MR/MRCP 1x ročně
U nemocných s PSC-IBD koloskopie 1x ročně (dále úprava intervalu dle aktuálního nálezu) U nemocných bez PSC-IBD 1x za 5 let
U nemocných s jaterní cirhózou: vyhledávání HCC (UZ jater à 6 měsíců – shodné s CCA), endoskopické kontroly jícnových a žaludečních varixů dle aktuálních doporučení

*PSC – primární sklerozující cholangitida, AIH – autoimunitní hepatitida, CCA – cholangiogenní karcinom, MRCP – cholangiopankreatografie pomocí magnetické rezonance, CA – carbohydrate antigen, DEXA – dual energy X-ray absorptiometrie*