

УДК 616.361-002.

*Бойкова Д.В.,*

*студент*

*5 курс, Лечебный факультет*

*ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ*

*Россия, г. Москва*

*Габибуллаев Р.М.,*

*студент*

*5 курс, Лечебный факультет*

*ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ*

*Россия, г. Москва*

*Идрисова М.А.,*

*студент*

*5 курс, Лечебный факультет*

*ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ*

*Россия, г. Москва*

*Рустамова У.Г.,*

*студент*

*5 курс, Лечебный факультет*

*ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ*

*Россия, г. Москва*

**ПЕРВИЧНЫЙ СКЛЕРОЗИРУЮЩИЙ  
ХОЛАНГИТ: ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА И  
КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК**

*Аннотация:* Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) — хроническое холестатическое заболевание печени. ПСХ является наиболее часто выявляемым заболеванием печени у пациентов с ВЗК. ПСХ и ВЗК

имеют высокий риск развития колоректального рака [1-6]. В этом обзоре темы основное внимание будет уделено по эпидемиологии, патогенезу, клиническим особенностям, диагностике и лечению ВЗК у пациентов с ПСХ в дополнение к риску развития колоректального рака и рекомендациям по профилактике КРР.

**Ключевые слова:** заболевания печени, воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, первичный склерозирующий холангит, колоректальный рак.

**Abstract:** Primary sclerosing cholangitis (PSC) is a chronic cholestatic liver disease. The majority of patients with PSC have underlying inflammatory bowel disease (IBD). Patients with concurrent PSC and IBD have an increased risk of colorectal cancer (CRC) [1-6]. This topic review will focus on the epidemiology, pathogenesis, clinical features, diagnosis, and management of IBD in patients with PSC in addition to the risk of CRC and guidelines for CRC surveillance. CRC surveillance in patients with IBD is presented separately.

**Keywords:** liver disease, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, primary sclerosing cholangitis, colorectal cancer.

## Воспалительные заболевания кишечника

### Эпидемиология

Распространённость воспалительных заболеваний кишечника у пациентов с первичным склерозирующим холангитом приближается к 90% [7-10]. Язвенный колит (ЯК), болезнь Крона и колит неясной этиологии составляют 80, 10 и 10 % соответственно [11].

### Клинические проявления

Колит у пациентов с ПСХ часто возникает в более раннем возрасте по сравнению с пациентами только с ВЗК [12]. Как правило, протекает

бессимптомно, однако в редких случаях может развиваться кишечное кровотечение. Несколько исследований показали, что ПСХ-ВЗК клинически отличается, имеет более легкое течение, меньшее количество клинических обострений и меньшую потребность в назначении биологических препаратов, но более высокий риск развития колоректального рака [13,14]. При сочетании ПСХ и ВЗК характерно также высокая частота встречаемости у данной группы пациентов панколита и рефлюкс-илеита [9].

После колэктомии у пациентов могут наблюдаться стомальные кровотечения из варикозно-расширенных вен вторично по отношению к портальной гипертензии, связанной с ПСХ. У пациентов, перенесших проктоколэктомию, в некоторых случаях могут развиваться симптомы Поухит [11,15,16]. Это частое осложнение после проктоколэктомии с подвздошно-анальным резервуарным анастомозом у пациентов с язвенным колитом, симптомами которого могут быть послабление стула, боли в животе, тенезмы и ночные выделения кала, приводящие к недержанию мочи.

Течение колита после трансплантации печени по поводу ПСХ варьируется. Хотя колит может у некоторых пациентов протекать более легко, у других, напротив, могут наблюдаться тяжелые симптомы ( послабление стула до 10 раз и более стул в сутки с кровотечениями), несмотря на иммуносупрессию, проводимую после трансплантации [17-19]. Наличие ВЗК до трансплантации печени не влияет на выживаемость пациента или трансплантата [20]. Ретроспективное исследование выявило совокупный показатель за 10 лет. Вероятность обострения ВЗК, требующего дополнительной терапии, составила 26 % , а риск возникновения нового ВЗК после трансплантации печени — 25% [21].

### **Эндоскопическая картина**

ВЗК у пациентов с ПСХ часто поражает всю толстую кишку. Реже

колит может быть правосторонним с относительной сохранностью прямой кишки или терминальным поражением подвздошной кишки [9,11]. Эндоскопические признаки колита неспецифичны: эритема, зернистость слизистой оболочки, петехии, эрозии. Исследования, которые включали как эндоскопические, так и гистологические критерии диагностики ПСХ-ВЗК, обнаружили более высокую распространенность ВЗК при ПСХ, чем у тех, кто использует любой критерий отдельно [10].

### **Диагностика**

Учитывая высокую распространенность ВЗК у пациентов с ПСХ, колоноскопию рекомендуется проводить при первичной диагностике ПСХ независимо от того, есть ли симптомы колита или нет. Как и во всех случаях ВЗК, диагноз требует наличия признаков воспаления толстой кишки и хронических изменений при биопсии. Поскольку эти признаки неспецифичны для ЯК или болезни Крона, для установления диагноза необходимо также исключить другие причины развития колита на основании анамнеза, лабораторных исследований и биопсии толстой кишки, полученных при колоноскопии [23]. Биопсию толстой кишки следует проводить, даже если эндоскопически слизистая оболочка выглядит нормальной, поскольку у большого числа пациентов симптомы или эндоскопические признаки колита могут отсутствовать [8,18].

### **Дифференциальный диагноз**

Дифференциальную диагностику ВЗК проводят с инфекционным, лучевым, диверсионным, медикаментозным и дивертикулярный колитом. Для этого необходимо учитывать данные анамнеза жизни и заболевания, провести полный спектр диагностических мероприятий: лабораторные исследования, гистологическое исследование биопсийного материала, полученное во время колоноскопии.

## Лечение

Лечение ВЗК у пациентов с сопутствующим ПСХ такое же, как и у пациентов только с ВЗК. Тем не менее, пациенты, перенёсшие колэктомия, должны быть проинформированы об осложнениях, связанных с хирургическим вмешательством, включая более высокий риск развития поухита и варикозно-расширенных вен перистомы. Также в послеоперационном периоде необходимо контролировать функцию печени.

## Колоректальный рак

### Эпидемиология

Как известно, у пациентов с первичным склерозирующим холангитом (ПСХ) и воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) имеется высокий риск развития дисплазии толстой кишки и колоректального рака (КРР) [24,25]. В ряде исследований обнаружили повышенный риск развития КРР у пациентов с язвенным колитом (ЯК), осложненным ПСХ. В одном исследовании «случай-контроль» кумулятивный абсолютный риск развития КРР или дисплазия через 10, 20 и 25 лет колита у пациентов с ПСХ и ЯК была достоверно выше по сравнению с пациентами только с ЯК (9, 31 и 50 % против 2, 5 и 10 % соответственно) [2]. Однако риск КРР у пациентов с сопутствующей болезнью Крона и ПСХ неясен, а результаты противоречивы [1-3,27-30]. Это было проиллюстрировано в метаанализе 2016 года, включившем 16 обсервационных исследований. По данным метаанализа было выявлено, что риск КРР выше примерно в три раза у пациентов с ПСХ и ВЗК по сравнению с пациентами с только ВЗК (отношение шансов [ОШ] 3,24; 95% ДИ 2,14–4,9) [31]. Когда результаты были стратифицированы по подтипу ВЗК, наличие ПСХ у пациентов с ЯК, но не с болезнью Крона, было связано с повышенным риском колоректальной неоплазии и колоректального рака. Однако только три исследования в метаанализе включали пациентов с болезнью Крона и ПСХ. В скандинавском популяционном исследовании

пациенты с болезнью Крона и ПСХ имели повышенный риск смерти, связанной с КРР [32]. Несколько исследований показали, что риск КРР увеличивается после трансплантации печени, однако риск КРР может быть связан с продолжительностью ВЗК, а не с самой трансплантацией [33]. Риск КРР среди пациентов с ПСХ-ВЗК после трансплантации печени по оценкам, достигает 31,5 на 1000 человеко-лет [34]. В метаанализе 16 когортных исследований, включавших 1017 пациентов, частота КРР у пациентов с ПСХ-ВЗК и интактной толстой кишкой на момент трансплантации печени составила 13,5 на 1000 человеко-лет; По оценкам, наличие поврежденной толстой кишки увеличивает риск развития колоректального рака в 20 раз по сравнению с общей популяцией [34,35]. Длительная продолжительность ВЗК и обширный колит были идентифицированы как факторы риска развития КРР [17,35]. Однако другие исследования не обнаружили различий в риске развития КРР среди пациентов с ПСХ-ВЗК после трансплантации печени, а некоторые даже обнаружили более низкий риск [34,36]. Несколько исследований также обнаружили противоречивые результаты между типом иммуносупрессии и риском развития колоректального рака.[34].

### **Патогенез**

Механизм, посредством которого сопутствующий ПСХ увеличивает риск неоплазии толстой кишки у пациентов с ВЗК, неизвестен. Возможно это можно связать с тем, что при ПСХ увеличивается концентрации вторичных желчных кислот в проксимальном отделе толстой кишки [3]. Вторичные желчные кислоты(например, дезоксихолевая кислота и литохолевая кислота) цитотоксичны для эпителиальных клеток толстой кишки, вызывают гиперпролиферацию, а также могут влиять на развитие спорадических аденом толстой кишки и КРР [37-41]. В пользу этой гипотезы говорит наблюдение, что пациенты с ЯК, дисплазией толстой кишки или КРР имеют более высокие концентрации желчных кислот в фекалиях, чем пациенты без неоплазии

толстой кишки [42]. Более того, ВЗК при ПСХ, как правило, характеризуется развитием рефлюкс-илеита что позволяет предположить, что повреждение эпителия может быть относительно более тяжелым в проксимальном отделе толстой кишки [11]. Пациенты с ПСХ также имеют более высокую вероятность развития КРР проксимальнее селезеночного изгиба [3,27]. Хроническая воспалении является мощным фактором риска канцерогенеза. Колит у пациентов с ПСХ может не выявляться при эндоскопическом исследовании, однако нельзя исключить тот факт, что при гистологическом исследовании он может быть активным [22].

### **Клинические особенности**

КРР у пациентов с сопутствующим ПСХ и ВЗК чаще бывает правосторонним и диагностируется раньше по сравнению со спорадическим КРР со средним возрастом при постановке диагноза 49 лет [28]. У большинства пациентов заболевание протекает бессимптомно, и диагноз устанавливается при проведении скрининга КРР. Реже у пациентов могут быть такие симптомы как боль в животе и/или изменения характера и цвета стула, необъяснимую железодефицитную анемию.

### **Диагностика**

Диагноз КРР следует заподозрить у пациентов с ПСХ с ВЗК при наличии вышеуказанных симптомов. Однако у большинства пациентов заболевание протекает бессимптомно и выявляется при скрининге КРР. Диагноз КРР устанавливается путем гистологического исследование биопсийного материала толстой кишки, полученных при колоноскопии.

### **Лечение**

Лечение КРР у ПСХ, связанного с ВЗК, не отличается от лечения других пациентов с КРР. Тем не менее, пациенты, перенесшие колэктомию, должны

быть проинформированы об осложнениях, связанных с хирургическим вмешательством, в том числе о более высоком риске резервуарита и перистомального варикоза.

### **Профилактика: скрининг колоректального рака.**

Целью скрининга колоректального рака является раннее выявление ВЗК и выявление колоректальной неоплазии на более ранней стадии у лиц с установленным ВЗК. Доказательства, определяющие периодичность скрининга, отсутствуют, а рекомендации основаны на консенсусном мнении. Подход многом соответствует рекомендациям Американской гастроэнтерологической ассоциации [44], Американского колледжа гастроэнтерологов (ACG) [45] и Британского общества гастроэнтерологов (BSG) [46]. Из-за высокого риска дисплазии толстой кишки у пациентов с ПСХ с ВЗК и преобладанием правосторонних КРР колоноскопию необходимо проводить ежегодно [23,47-49].

Лечение дисплазии толстой кишки у пациентов с ПСХ и ВЗК не отличаются от других пациентов с ВЗК и подробно обсуждаются отдельно ПСХ без ВЗК. Пациентам с ПСХ без ВЗК колоноскопию необходимо проводить каждые пять лет [50].

Также в качестве профилактики развития дисплазии эпителия толстой кишки, а в дальнейшем и КРР были предложены несколько лекарственных препаратов, однако убедительных данных, что они снижают риск развития КРР нет.

### **Резюме и рекомендации**

1) Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) не рекомендуется для химиопрофилактики КРР у пациентов с ПСХ [23]. Было высказано предположение, что УДХК, гидрофильная желчная кислота, может оказывать



химиопротекторное действие на КРР за счет снижения концентрации токсичных вторичных желчных кислот в толстой кишке [37,40,42,51-53]. При исследовании, которые проводились в группе животных выяснили, что УДХК также ингибирует пролиферацию опухолевых клеток [38,51,52,54]. УДХК замедляет пролиферацию клеток кишечника, индуцируя устойчивое гиперфосфорилирование ERK1. Это приводит к замедлению клеточного цикла и снижению экспрессии белка Irs-1 [55]. Высокие дозы УДХК (28–30 мг/кг/день), по-видимому, связаны со значительными побочными эффектами, включая повышенный риск развития колоректальной неоплазии.[34,56,57].

2) Фолиевая кислота. В нескольких исследованиях оценивалось влияние добавок фолиевой кислоты на развитие неоплазии толстой кишки у пациентов с ПСХ с ВЗК и их роль в профилактике[3,58]. В одном наблюдательном исследовании, включавшем 98 пациентов с ЯК, из которых у 30% развилась колоректальная неоплазия, относительный риск развития дисплазии или рака толстой кишки не был существенно ниже у пациентов, получавших добавки фолиевой кислоты (0,47, 95% ДИ 0,18-1,20) [58].

### **Выводы**

1) Распространённость воспалительных заболеваний кишечника у пациентов с первичным склерозирующим холангитом приближается к 90% [7-10]. Язвенный колит (ЯК), болезнь Крона и колит неясной этиологии составляют 80, 10 и 10 % соответственно [11].

2) У пациентов с ПСХ и ВЗК часто развивается панколит. Реже колит правосторонний с относительно сохранной слизистой прямой кишки. Эндоскопическая картина при колоноскопии может быть нормальной, однако это не исключает факт наличия активного воспаления при гистологическом исследовании.

3) Учитывая высокую распространенность ВЗК у пациентов с ПСХ, необходимо проведение колоноскопии при первичной диагностике

первичного склерозирующего холангита, даже если симптомы колита отсутствуют. ВЗК при ПСХ не имеет каких-либо характерных эндоскопических или гистологических особенностей. Диагноз требует наличия признаков воспаления толстой кишки и хронического изменения при биопсии и исключение других причин колита.

4) У пациентов с ПСХ и ВЗК риск развития колоректального рака выше по сравнению с группой пациентов, у которых только ВЗК. Среди пациентов с ВЗК было выяснено, что именно сочетание ЯК и ПСХ, повышает риск развития КРР. КРР у пациентов с ПСХ и ВЗК чаще бывает правосторонним и диагностируется раньше по сравнению со спорадическим КРР.

5) Лечение КРР при ПСХ, связанном с ВЗК, не отличается от лечения других пациентов с КРР. Тем не менее, пациенты, перенёсшие колэктомию, должны быть проинформированы об осложнениях, связанных с хирургическим вмешательством, включая более высокий риск развития поухита и варикозно-расширенных вен перистомы. Также в послеоперационном периоде необходимо контролировать функцию печени.

### **Использованные источники**

1. Brentnall TA, Haggitt RC, Rabinovitch PS, et al. Risk and natural history of colonic neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1996; 110:331.

2. Broomé U, Löfberg R, Veress B, Eriksson LS. Primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: evidence for increased neoplastic potential. *Hepatology* 1995; 22:1404.

3. Shetty K, Rybicki L, Brzezinski A, et al. The risk for cancer or dysplasia in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1643.

4. Kornfeld D, Ekblom A, Ihre T. Is there an excess risk for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis and concomitant primary sclerosing cholangitis? A population based study. *Gut* 1997; 41:522.
5. Gurbuz AK, Giardiello FM, Bayless TM. Colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Dis Colon Rectum* 1995; 38:37.
6. D'Haens GR, Lashner BA, Hanauer SB. Pericholangitis and sclerosing cholangitis are risk factors for dysplasia and cancer in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:1174.
7. Fausa O, Schrumpf E, Elgjo K. Relationship of inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis* 1991; 11:31.
8. Tung BY, Brentnall TA, Kowdley KV, et al. Diagnosis and prevalence of ulcerative colitis in patients with sclerosing cholangitis (abstract). *Hepatology* 1996; 24:169A.
9. Palmela C, Peerani F, Castaneda D, et al. Inflammatory Bowel Disease and Primary Sclerosing Cholangitis: A Review of the Phenotype and Associated Specific Features. *Gut Liver* 2018; 12:17.
10. de Vries AB, Janse M, Blokzijl H, Weersma RK. Distinctive inflammatory bowel disease phenotype in primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2015; 21:1956.
11. Loftus EV Jr, Harewood GC, Loftus CG, et al. PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2005; 54:91.
12. Joo M, Abreu-e-Lima P, Farraye F, et al. Pathologic features of ulcerative colitis in patients with primary sclerosing cholangitis: a case-control study. *Am J Surg Pathol* 2009; 33:854.
13. Sørensen JØ, Nielsen OH, Andersson M, et al. Inflammatory bowel disease with primary sclerosing cholangitis: A Danish population-based cohort study 1977-2011. *Liver Int* 2018; 38:532.

14. Cordes F, Laumeyer T, Gerß J, et al. Distinct Disease Phenotype of Ulcerative Colitis in Patients With Coincident Primary Sclerosing Cholangitis: Evidence From a Large Retrospective Study With Matched Cohorts. *Dis Colon Rectum* 2019; 62:1494.
15. Lundqvist K, Broomé U. Differences in colonic disease activity in patients with ulcerative colitis with and without primary sclerosing cholangitis: a case control study. *Dis Colon Rectum* 1997; 40:451.
16. Penna C, Dozois R, Tremaine W, et al. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis occurs with increased frequency in patients with associated primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996; 38:234.
17. Dvorchik I, Subotin M, Demetris AJ, et al. Effect of liver transplantation on inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2002; 35:380.
18. Jørgensen KK, Lindström L, Cvancarova M, et al. Immunosuppression after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis influences activity of inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11:517.
19. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19 Suppl A:5A.
20. Irlès-Depé M, Rouillet S, Neau-Cransac M, et al. Impact of Preexisting Inflammatory Bowel Disease on the Outcome of Liver Transplantation for Primary Sclerosing Cholangitis. *Liver Transpl* 2020; 26:1477.
21. Mouchli MA, Singh S, Boardman L, et al. Natural History of Established and De Novo Inflammatory Bowel Disease After Liver Transplantation for Primary Sclerosing Cholangitis. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24:1074.
22. Jørgensen KK, Grzyb K, Lundin KE, et al. Inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis: clinical characterization in liver transplanted and nontransplanted patients. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18:536.

23. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010; 51:660.
24. Bergeron V, Vienne A, Sokol H, et al. Risk factors for neoplasia in inflammatory bowel disease patients with pancolitis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:2405.
25. Trivedi PJ, Crothers H, Mytton J, et al. Effects of Primary Sclerosing Cholangitis on Risks of Cancer and Death in People With Inflammatory Bowel Disease, Based on Sex, Race, and Age. *Gastroenterology* 2020; 159:915.
26. Shah SC, Ten Hove JR, Castaneda D, et al. High Risk of Advanced Colorectal Neoplasia in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis Associated With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16:1106.
27. Marchesa P, Lashner BA, Lavery IC, et al. The risk of cancer and dysplasia among ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:1285.
28. Lindberg BU, Broomé U, Persson B. Proximal colorectal dysplasia or cancer in ulcerative colitis. The impact of primary sclerosing cholangitis and sulfasalazine: results from a 20- year surveillance study. *Dis Colon Rectum* 2001; 44:77.
29. Claessen MM, Vleggaar FP, Tytgat KM, et al. High lifetime risk of cancer in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2009; 50:158.
30. Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, et al. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2002; 56:48.
31. Zheng HH, Jiang XL. 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* 2016; 28:383.
32. Olén O, Erichsen R, Sachs MC, et al. Colorectal cancer in Crohn's disease: a Scandinavian population-based cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5:475.

33. Hanouneh IA, Macaron C, Lopez R, et al. Risk of colonic neoplasia after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18:269.
34. Rao BB, Lashner B, Kowdley KV. Reviewing the Risk of Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease After Liver Transplantation for Primary Sclerosing Cholangitis. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24:269.
35. Singh S, Edakkanambeth Varayil J, Loftus EV Jr, Talwalkar JA. Incidence of colorectal cancer after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: a systematic review and metaanalysis. *Liver Transpl* 2013; 19:1361.
36. Eaton JE, Smyrk TC, Imam M, et al. The fate of indefinite and low-grade dysplasia in ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis before and after liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38:977.
37. Ochsenkühn T, Bayerdörffer E, Meining A, et al. Colonic mucosal proliferation is related to serum deoxycholic acid levels. *Cancer* 1999; 85:1664.
38. Martinez JD, Stratagoules ED, LaRue JM, et al. Different bile acids exhibit distinct biological effects: the tumor promoter deoxycholic acid induces apoptosis and the chemopreventive agent ursodeoxycholic acid inhibits cell proliferation. *Nutr Cancer* 1998; 31:111.
38. Bayerdörffer E, Mannes GA, Richter WO, et al. Increased serum deoxycholic acid levels in men with colorectal adenomas. *Gastroenterology* 1993; 104:145.
39. Stadler J, Yeung KS, Furrer R, et al. Proliferative activity of rectal mucosa and soluble fecal bile acids in patients with normal colons and in patients with colonic polyps or cancer. *Cancer Lett* 1988; 38:315.
40. Reddy BS, Wynder EL. Metabolic epidemiology of colon cancer. Fecal bile acids and neutral sterols in colon cancer patients and patients with adenomatous polyps. *Cancer* 1977; 39:2533.
41. Hill MJ, Melville DM, Lennard-Jones JE, et al. Faecal bile acids, dysplasia, and carcinoma in ulcerative colitis. *Lancet* 1987; 2:185.

42. Kempinska-Podhorodecka A, Blatkiewicz M, Wunsch E, et al. Oncomir MicroRNA-346 Is Upregulated in Colons of Patients With Primary Sclerosing Cholangitis. *Clin Transl Gastroenterol* 2020; 11:e00112.
43. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, Itzkowitz SH. AGA technical review on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2010; 138:746.
44. Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME, American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2015; 110:646.
45. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, et al. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut* 2010; 59:666.
46. Mowat C, Cole A, Windsor A, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011; 60:571.
47. Chapman MH, Thorburn D, Hirschfield GM, et al. British Society of Gastroenterology and UK-PSC guidelines for the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2019; 68:1356.
48. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, et al. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol* 2019; 114:384.
49. Fevery J, Henckaerts L, Van Oirbeek R, et al. Malignancies and mortality in 200 patients with primary sclerosing cholangitis: a long-term single-centre study. *Liver Int* 2012; 32:214.
50. Narisawa T, Fukaura Y, Terada K, Sekiguchi H. Prevention of N-methylnitrosourea-induced colon tumorigenesis by ursodeoxycholic acid in F344 rats. *Jpn J Cancer Res* 1998; 89:1009.
51. Earnest DL, Holubec H, Wali RK, et al. Chemoprevention of azoxymethane-induced colonic carcinogenesis by supplemental dietary ursodeoxycholic acid. *Cancer Res* 1994; 54:5071.

52. Rodrigues CM, Kren BT, Steer CJ, Setchell KD. The site-specific delivery of ursodeoxycholic acid to the rat colon by sulfate conjugation. *Gastroenterology* 1995; 109:1835.

53. Narisawa T, Fukaura Y, Terada K, Sekiguchi H. Inhibitory effects of ursodeoxycholic acid on N-methylnitrosourea-induced colon carcinogenesis and colonic mucosal telomerase activity in F344 rats. *J Exp Clin Cancer Res* 1999; 18:259.

54. Krishna-Subramanian S, Hanski ML, Loddenkemper C, et al. UDCA slows down intestinal cell proliferation by inducing high and sustained ERK phosphorylation. *Int J Cancer* 2012; 130:2771.

55. Tung BY, Emond MJ, Haggitt RC, et al. Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Ann Intern Med* 2001; 134:89.

56. Eaton JE, Silveira MG, Pardi DS, et al. High-dose ursodeoxycholic acid is associated with the development of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:1638.

57. Lashner BA, Provencher KS, Seidner DL, et al. The effect of folic acid supplementation on the risk for cancer or dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1997; 112:29.