

Kolorektalcancer og ulcerøs kolitt – hvilke pasienter bør kontrolleres?

Bakgrunn. Kolorektalcancer har lenge vært kjent som en komplikasjon ved ulcerøs kolitt. Oppfølging av pasientene med koloskopiscreening har derfor vært anbefalt for å forebygge kreft. Risikofaktorer for cancer har vært tidlig sykdomsstart, utbredt sykdom og varighet utover ti år.

Materiale og metode. Resultatene av screeningundersøkelser for å bedre overlevelsen har vært nedslående. En kritisk vurdering av publiserte arbeider innen feltet er blitt gjort.

Resultater. Nyere data viser at kreft-risikoen ved ulcerøs kolitt er lavere enn hva som er vist tidligere. Den medikamentelle behandling med salazopyrin og 5-aminosalisylsyre synes å representere en viktig årsak til denne reduksjonen.

Fortolkning. En systematisk oppfølging av pasienter med koloskopi bør derfor inkludere dem som ikke tolererer medikamentell langtidsbehandling, pasienter med tidlig debut av totalkolitt og langt sykdomsforløp og pasienter med familiær økt risiko for kolorektalcancer.

Kolorektalcancer var kjent som en komplikasjon til ulcerøs kolitt for mer enn 70 år siden. Selv om det historisk sett foreligger økt risiko for kolorektalcancer, er totalmortaliteten ved ulcerøs kolitt ikke økt. Dette skyldes at forekomsten av lungekreft er redusert (1).

Forekomsten av ulcerøs kolitt var økende etter den annen verdenskrig og frem til 1980-årene. Det innebærer at vi er ved å få et økende antall pasienter med sykdomsvarighet over 20 år (2, 3). Siden lang sykdomsvarighet er en risikofaktor for kreftutvikling, vil man forvente at cancerforekomst og mortalitet ved ulcerøs kolitt skulle øke. Det motsatte synes å være tilfellet (4).

Sammenhengen mellom kolorektal dysplasi og kreft ble beskrevet for 25 år siden (5). Dette faktum, sammen med innføring av fleksibel endoskopi, har vært grunnlaget for introduksjon av regelmessige koloskopiscreeningundersøkelser og biopsiering med faste intervaller for å påvise dysplasi eller tidlig kreft.

Cancer ved ulcerøs kolitt

Pasienter med tidlig sykdomsdebut og pasienter med totalkolitt og sykdomsvarighet av mer enn ti år har ved mange sentre gått til regelmessige koloskopiscreeningundersøkelser, da

Bjørn Moum

bamoum@online.no

Medisinsk avdeling

Sykehuset Østfold Fredrikstad

1601 Fredrikstad

Moum B.

Colorectal cancer in ulcerative colitis: the best care for patients.

Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 2624–6

Background. Colonoscopy screening has been recommended as the method for preventing the development of cancer in ulcerative colitis. Factors that increase the risk of developing cancer are early onset of the disease, widespread disease, and a duration of over 10 years.

Material and methods. The results of screening have been disappointing. A critical review of relevant publications is given.

Results. Recent data have shown that the cancer risk in ulcerative colitis is lower than previously thought. One of the most important reasons seems to be the treatment with salazopyrine and 5-aminosalicylic acid.

Interpretation. Systematic follow-up of these patients by means of colonoscopy should include those who do not tolerate long-term medical treatment, patients with early onset of total colitis and protracted disease, and finally patients with higher risk of colorectal cancer because of their family history.

det hos denne gruppen er påvist økt risiko for utvikling av kolorektalcancer. Kolorektalcancer ved ulcerøs kolitt fremstår annerledes enn sporadisk kolorektalcancer i populasjonen for øvrig, bl.a. debutterer den i gjennomsnitt ti år tidligere (tab 1) (6). Femårsoverlevelsen ved kolorektalcancer hos pasienter med ulcerøs kolitt er lik den i befolkningen for øvrig (7).

Epidemiologi ved kolorektalcancer og ulcerøs kolitt

Det er få populasjonsbaserte studier som gjør at man kan uttale seg med sikkerhet om sammenhengen mellom risikoen for kolorektalcancer og ulcerøs kolitt (7, 8). Studiene har delvis vært beheftet med metodologiske feil og sammenblandinger av sykehusbaserte og populasjonsbaserte undersøkelser (9, 10). Historiske data fra 1960-, 70- og 80-årene gir derfor ingen avklaring på hva kreftforekomsten og krefttrisikoen er ved ulcerøs kolitt.

Screening ved ulcerøs kolitt

Det foreligger en rekke publikasjoner som tar for seg nytten av cancerscreening ved ul-

cerøs kolitt (6, 11–15). Nyten av screening er først og fremst vist i publikasjoner fra 1970 og 80-årene (11–15). Derimot er publikasjoner fra etter 1990 betydelig mer kritiske til nytten av regelmessige koloskopiscreeningundersøkelser (16–20). Denne skepsis til screening ved ulcerøs kolitt skyldes bl.a. manglende standardisering av kriteriene for inklusjon, tidsintervallet mellom undersøkelser og hvordan undersøkelsene skal utføres. Koloskopi som metode har også vært kritisert (tab 2) (8, 18–20). Konklusjonen i flere sentrale publikasjoner er derfor at det er liten eller ingen nytte av regelmessige screeningundersøkelser (16–22). Det foreslås derfor at regelmessig klinisk oppfølging og koloskopiscreening når symptomer tilsier dette, vil være en mer fornuftig tilnærming.

Den ressursmessige siden må også tas med i vurderingen (23). Det er et faktum at det å finne ett krefttilfelle uten spredning (Duke A eller B), vil kreve at man utfører 476 koloskopiscreeningundersøkelser (20). Til sammenlikning vil man ved hjelp av systematisk screening av friske norske 50–60-åringere finne ett krefttilfelle per 250 koloskopiscreeningundersøkelser (personlig meddelelse Geir Hoff, NORCCAP-prosjektet, Ullevål universitetssykehus). Det er allerede stor pågang til koloskopiscreening ved norske sykehuspoliklinikker og spesialistsentre, og ressursbruken er og vil fortsatt være et diskusjonstema ved disse sentrene.

De skuffende resultatene av kolorektalscreening ved ulcerøs kolitt synes å prege legenes motivasjon. På tross av eksistensen av anbefalte retningslinjer for screening, følges disse i liten grad (24). Mens anbefalingene er å utføre koloskopi for å vurdere utbredelse etter ti års sykdom, ble dette kun gjort av halvdel av legene, 10% kontrollerte hvert femte år, mens 8% kontrollerte ved nye symptomer, ifølge en engelsk undersøkelse (25). De samme spesialistene tok langt færre biopsier enn anbefalt (minst 33 stykker ved fullstendig koloskopi), halvdel tok færre enn ti stykker. Kun halvdel av legene anbefalte sine pasienter kolektomi ved funn av høygradig dysplasi, og 71% valgte å fortsette med screening av pasienter som fikk påvist lavgradig dysplasi eller dysplasiassosierte lesjoner (DALM – dysplastic associated lesion and mass), på tross av at 54% av disse innen fem år utvikler kreft. Det er ingen grunn til å tro at norske spesialister gjør slik oppfølging annerledes. Forfatterens konklusjon var at gastroenterologer følger sine pa-

sienter på en usystematisk måte, at pasienter med dysplasi behandles tilfeldig og at lege-
ne trenger opplæring.

En grunn til at vi praktiserer en usystematisk holdning til screening ved ulcerøs kolitt, er at risikoen for kreft er for stor til at man kan unnlåte å gjøre noe, men for liten til at man kan anbefale profylaktisk kolektomi.

Nyere data om kreftforekomst

Data fra Stockholm og Fyn viser en halvering av insidensen (fra 8 til 4 per 100 000 og 1,8 per 100 000) og relativ risiko (2,0 til 1,2 ganger) for å utvikle kolorektalcancer ved ulcerøs kolitt (2, 26). Det er spekulert i om dette skyldes at våre pasienter følges og behandles bedre. Det synes mindre sannsynlig at denne reduksjonen forklares av regelmessige koloskopier, da en svensk undersøkelse har vist at kun 20 % av pasientene med utbredt kolitt av varighet mer enn ti år var inkludert i et oppfølgingsprogram med regelmessige koloskopier (personlig meddelelse Anders Ekbohm, Karolinska Institutet, Stockholm). Det er ingen grunn til å tro at dette skiller seg fra det som praktiseres i Norge. Et faktum er at vi inntil 1980 hadde økende forekomst av ulcerøs kolitt, nivået er siden stabilisert. At denne økningen delvis skyldes at man har diagnostisert flere med distal kolitt, som har lavere risiko for cancerutvikling, kan ha medvirket til en reduksjon av kolorektalcancer ved ulcerøs kolitt. Det kan også tenkes at sykdommen over tid har endret karakter og at bruk av mer målrettet og immunsuppressiv medikamentell behandling forklarer noe av reduksjonen i cancerforekomsten som har vært observert (4).

Medikamentell behandling

Salazopyrin og 5-aminosalisylsyre har i flere undersøkelser vist seg å kunne redusere forekomsten av kolorektalcancer ved ulcerøs kolitt med opptil 75 % (4, 27–29). Regelmessig legebeseøk ved sykehuspoliklinikk og minst to koloskopiundersøkelser i løpet av et sykdomsforløp reduserer også cancerforekomsten. Familiær forekomst av sporadisk kolorektalcancer (ikke-ulcerøs kolitt-relatert) var derimot en uavhengig risiko for cancerutvikling. Konklusjonen i disse undersøkelsene var derfor at koloskopioppfølging bør vurderes hos dem som ikke kunne behandles med 5-aminosalisylsyre eller salazopyrin og hos dem med en familiehistorie med kolorektalcancer.

Hvilke pasienter bør koloskoperes regelmessig?

I tråd med de anbefalinger som er skissert tidligere, bør pasienter som ikke har kontraindikasjoner for 5-aminosalisylsyre eller salazopyrin behandles med et av disse preparatene på ubestemt tid, i doser for 5-aminosalisylsyre på over 1,2 g daglig. Dette bør også gjelde pasienter med sykdomsdebut før 20 års alder, pasienter med totalkolitt og personer med mer enn ti års sykehistorie, uan-

Tabell 1 Cancer ved ulcerøs kolitt er karakterisert ved (6)

Økt risiko ved tidlig debut av totalkolitt etter 8–10 års sykdom
Debuterer 10 år tidligere enn kolorektalcancer i populasjonen
Diagnostiseres sent pga. tarmsykdommens symptomer
Kolorektalcancer jevnt fordelt i colon¹
Økt andel av lavt differensiert kolorektalcancer
Økt risiko for multippel og synkron cancer (spesielt ved primær skleroserende kolangitt)
Femårsoverlevelse som i den øvrige befolkningen med kolorektalcancer (54 %)

¹ Sigmoidoskopi vil påvise 45 % av krefttilfellene ved ulcerøs kolitt, mens 75 % vil påvises ved sigmoidoskopi hos dem med sporadisk kolorektalcancer i populasjonsbaserte screeningundersøkelser

Tabell 2 Koloskopi som screeningmetode; problemer og uavklarte spørsmål (8, 20)

Dysplasi opptrer flekkevis
27 % med kreft har ikke hatt dysplasi
Dysplasiassosierte lesjoner (DALM) er hyppigere enn polypper
Det tas blinde biopsier
Falsk trygghet hos pasientene når kreftsymptomer melder seg
Dårlig oppslutning fra pasientene
Ingen definerte kriterier for inklusjon
Hvordan bedømmes sykdomsutbredelse: makroskopisk eller mikroskopisk?
Når bør oppfølging begynne?
Hvem skal følges?
Ressurskrevende og dyrt
Pasienter som skulle vært med, inkluderes ikke
Koloskopi er ingen eksakt metode
Histologi er ingen eksakt metode
Når kolorektalcancer eller dysplasi oppdages, nekter pasienten å la seg operere
50 % har langt kommet kreft ved diagnosetidspunkt

sett livslang behandling med 5-aminosalisylsyre eller salazopyrin. De med primær skleroserende kolangitt har spesiell risiko for også annet enn kolorektalcancer.

Konklusjon

Oppfølging av pasienter med ulcerøs kolitt for å forebygge kreft foregår usystematisk, og anbefalte retningslinjer fra ledende internasjonale sentre følges ikke. Nyere data viser imidlertid at kreftsisikoen ved ulcerøs kolitt er langt lavere enn det som er vist tidligere, og behandling med salazopyrin og 5-aminosalisylsyre ansees som en vesentlige årsak til denne reduksjonen. En systematisk oppfølging av pasienter med koloskopi bør derfor inkludere de som ikke kan settes på denne medikamentelle langtidsbehandlingen, pasienter med tidlig debut av totalkolitt og langt sykdomsforløp og når det samtidig foreligger familiær økt risiko for kolorektalcancer.

Litteratur

1. McDougal I. The cancer risk in ulcerative colitis. *Lancet* 1964; 2: 655–8.
2. Ekbohm A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer: a population-based study. *N Engl J Med* 1990; 323: 1228–33.
3. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Colorectal cancer risk and mortality in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992; 103: 1444–51.

4. Ekbohm A, Kornfeld D. Sulphasalazine use as a preventive factor for colorectal cancer in ulcerative colitis patients – a review. *Inflammatory Bowel Diseases* 1996; 2: 276–8.
5. Morson BC, Pang LSC. Rectal biopsy as an aid to cancer control in ulcerative colitis. *Gut* 1967; 8: 423–34.
6. Pohl C, Hombach A, Krus W. Chronic inflammatory bowel disease and cancer. *Hepato-Gastroenterol* 2000; 47: 57–70.
7. Gyde SN. Cancer in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 79–80.
8. Lynch DAF, Lobo AJ, Sobala GM, Dixon MF, Axon ATR. Failure of colonoscopic surveillance in ulcerative colitis. *Gut* 1993; 34: 1075–80.
9. Hordijk ML, Shivananda S. Risk of cancer in inflammatory bowel disease: why are the results in the reviewed literature so varied? *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 70–4.
10. Sackett DL, Whelan G. Cancer risk in ulcerative colitis: scientific requirements for the study of prognosis. *Gastroenterology* 1980; 78: 1632–5.
11. Lennard-Jones JE, Morson BC, Ritchie JK, Williams C. Cancer surveillance in ulcerative colitis: experience over 15 years. *Lancet* 1983; 2: 149–52.
12. Manning AP, Bulgin OR, Dixon MF, Axon AT. Screening by colonoscopy for colonic epithelial dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gut* 1987; 28: 1489–94.
13. Nugent FW, Haggitt RC, Gilpin PA. Cancer surveillance in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1991; 8: 423–34.
14. Korelitz BI. Considerations of surveillance, dysplasia and carcinoma of the colon in the management of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Med Clin North Am* 1990; 74: 189–99.

→

15. Eisen GM, Chutkan R, Goldstein JL. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 777–81.
16. Connell WR, Lennard-Jones JE, Williams C, Talbot IC, Price AB, Wilkinson KH. Factors affecting the outcome of endoscopic surveillance for cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994; 107: 934–44.
17. Delco F, Sonnenberg A. A decision analysis of surveillance for colorectal cancer in ulcerative colitis. *Gut* 2000; 46: 500–6.
18. Gyde SN. Screening for colorectal cancer in ulcerative colitis. Dubious benefits and high costs. *Gut* 1990; 31: 1089–92.
19. Collins RH, Feldman R, Fortran JS. Colon cancer, dysplasia, and surveillance in patients with ulcerative colitis. A critical review. *N Engl J Med* 1987; 316: 1654–8.
20. Axon ATR. Cancer surveillance in ulcerative colitis – a time for reappraisal. *Gut* 1994; 35: 587–9.
21. Karlen P, Kornfeld D, Brostrom O, Lofberg R, Persson PG, Ekbom A. Is colonoscopic surveillance reducing colorectal cancer in ulcerative colitis? *Gut* 1998; 42: 711–4.
22. Vemulap R, Lance P. Cancer surveillance in ulcerative colitis: more of the same or progress? *Gastroenterology* 1995; 107: 1196–9.
23. Provenzales D, Wong JB, Onken JE. Performing a cost-effectiveness analysis: surveillance of patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 93: 872–80.
24. Helper DJ, Rex DK. Inflammatory bowel disease. *Endoscopy* 2001; 33: 143–6.
25. Eaden J, Ward B, Mayberry J. How gastroenterologists screen for colonic cancer in ulcerative colitis: an analysis of performance. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 123–8.
26. Wandall E, Danker P, Pedersen FM, Wilson B, Schaffalitzky de Muckadell OB. Survival and incidence of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis in Funen county diagnosed between 1973 and 1993. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 312–7.
27. Moody GA, Jayanthi V, Probert H, McKay H, Mayberry JF. Longterm 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; 8: 1179–83.
28. Pinczowski D, Ekbom A, Baron J, Yuen J, Adami H. Risk factors for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology* 1994; 107: 117–20.
29. Eaden J, Abrams K, Ekbom A, Jackson E, Mayberry J. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 145–53.

○