

# Kolorektal kreft ved inflammatorisk tarmsykdom

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Kolorektal kreft er en komplikasjon til langvarig kronisk inflammatorisk tarmsykdom. Sammenhengen mellom kreft og inflammasjon er best dokumentert når det gjelder ulcerøs kolitt, men også personer med Crohns sykdom har økt risiko for kreft. Koloskopioppfølging for å oppdage dysplasi og tidlig kreft brukes i stort omfang ved ulcerøs kolitt. Forebyggende medikamentell behandling har fått økende oppmerksomhet i de senere år.

**Materiale og metode.** Stoff til artikkelen er fremskaffet ved ikke-systematiske søk i PubMed og Cochrane-databasen.

**Resultater og fortolkning.** I de senere år er det publisert flere studier som viser lavere forekomst av kolorektal kreft ved ulcerøs kolitt enn tidligere antydte. I enkelte populasjonsbaserte studier er det ingen økt forekomst sammenliknet med forekomsten i normalbefolkningen. Utstrakt bruk av 5-aminosalisylater (5-ASA) kan forklare noe av risikoreduksjonen. Prospektive, randomiserte studier for å vurdere nytteverdien av koloskopioppfølging er ikke utført. I flere studier er det vist økt forekomst av kolorektal kreft og tynntarmskreft hos personer med Crohns sykdom, men det foreligger ingen dokumentasjon på at behandling med 5-aminosalisylater kan redusere kreftforekomsten hos disse. Etter forfatterens mening er det ikke grunnlag for å anbefale koloskopioppfølging med blindbiopsier på generelt grunnlag hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

> Se også side 2651

**Magne Henriksen**  
maghen@online.no  
Medisinsk avdeling  
Sykehuset Østfold Fredrikstad  
Cicignons gate 19  
1606 Fredrikstad

**Bjørn Moun**  
Medisinsk avdeling  
Aker universitetssykehus

Sammenhengen mellom ulcerøs kolitt og kolorektal kreft ble beskrevet så tidlig som i 1920-årene. Senere er det også funnet en sammenheng mellom Crohns sykdom i colon og kreftutvikling. I tillegg har pasienter med tynntarmssykdom økt risiko for adenokarsinomer i tynntarmen. Imidlertid er sammenhengen mellom Crohns sykdom og kreft langt dårligere dokumentert enn sammenhengen mellom ulcerøs kolitt og utvikling av kreft.

Kreft relatert til inflammatorisk tarmsykdom utvikles i områder med aktiv eller tidligere aktiv inflammasjon. Sporadisk kreft kan selvsagt også forekomme hos disse pasientene, men er oftest lokalisert utenfor slike områder. Dysplasi står sentralt når det gjelder kreftutvikling. Det er klar sammenheng mellom dysplasi og forekomsten av kreft, og man regner med dysplasi forekommer hos ca. 90 % av pasientene med kreft relatert til inflammatorisk tarmsykdom.

I denne artikkelen vil vi diskutere betydningen av dysplasi ved inflammatorisk tarmsykdom. I tillegg vil vi omtale kreftforekomsten ved tilstanden samt risikofaktorer for utvikling av kreft. Å hindre slik utvikling er en viktig del av behandlingen hos denne pasientgruppen. Argumenter for og imot koloskopioppfølging og betydningen av forebyggende medikamentell behandling diskuteres.

## Metode

Artikkelen bygger på forfatterens arbeid med problemstillingen gjennom mange år samt på relevant litteratur fremskaffet ved søk i PubMed og i Cochrane-databasen. Vi brukte søkeordene «colorectal cancer» (CRC), «inflammatory bowel disease» (IBD), «dysplasia» og «surveillance». Et skjønnsmessig utvalg av artikler ligger til grunn for dette arbeidet.

## Dysplasi ved inflammatorisk tarmsykdom

Forekomsten av dysplasi er relatert til sykdomsvarighet. Imidlertid er dysplasifore-

komsten av flere årsaker vanskeligere å angi enn forekomsten av kolorektal kreft. I en populasjonsbasert studie fra Sverige, der 204 pasienter med inflammatorisk tarmsykdom ble fulgt i 16,5 år (median observasjonstid), ble det funnet dysplasi hos 24 % (1). I en tilsvarende studie fra USA ble det funnet en kumulativ forekomst av dysplasi på 9,2 % etter 25 års sykdomsvarighet ved ulcerøs kolitt (2). To forhold gjør at det er viktig å diagnostisere dysplasi: Invasiv kreft utvikles fra dysplastisk epitel, og dysplasi er ofte en markør for samtidig tilstedeværelse av kreft.

Ved inflammatorisk tarmsykdom kan slimhinnen gjennomgå økende grad av dysplasi, med forandringer både i enkeltceller og i kjertelarkitekturen. Slikt dysplastisk epitel kan deretter utvikle malign transformasjon og invasiv kreft. Til forskjell fra adenom-karsinom-utviklingen i polypper man ser ved sporadisk kolorektal kreft, finner man dysplastiske forandringer ved inflammatorisk tarmsykdom oftere i flate eller lett eleverte lesjoner (DALM – dysplasia associated lesion or mass). Ofte defineres flate lesjoner som noe man ikke ser ved konvensjonell koloskopi. Imidlertid viser en ny studie at de fleste dysplastiske forandringer lar seg erkjenne endoskopisk (3). Flere studier viser at nyere endoskopiske teknikker med farging av slimhinnen og/eller spesiell oppløsning vil gi bedre diagnostikk av dysplasi (4–6).

Dysplasi graderes histologisk i lav- og høygradig. Grad av dysplasi korrelerer med kreft-risikoen ved ulcerøs kolitt. Flere studier har imidlertid vist at interobservatørenigheten patologene imellom med henblikk på klassifisering av dysplasi er lav. I tillegg kan dysplas-

## Hovedbudskap

- Langvarig inflammatorisk tarmsykdom er assosiert med utvikling av dysplasi og kreft
- Forekomsten av kreft ved inflammatorisk tarmsykdom er lavere enn tidligere vist
- Behandling med 5-aminosalisylater ved ulcerøs kolitt synes å kunne hindre kolorektal kreft
- Det er ikke grunnlag for å anbefale koloskopioppfølging med blindbiopsier ved inflammatorisk tarmsykdom

tiske forandringer være vanskelig å skille fra reaktive forandringer i epitelet. Flere immunhistokjemiske markører har vært forsøkt brukt for å skille reaktive fra dysplastiske forandringer, men disse har ikke vært følsomme nok. En nyere undersøkelse har imidlertid vist lovende resultater for AMACR (alpha-methylacyl-CoA racemase) (7).

Hvordan biopsieringen ved koloskopi skal foregå for å påvise dysplasi er ikke avklart. En enkelt biopsi avdekker under 0,05 % av colons overflate. Det er beregnet at 33 biopsier påviser dysplasi med 90 % sannsynlighet, 64 biopsier øker sannsynligheten for påvisning til 95 %. I de fleste retningslinjer anbefales det å biopsere fra hver kvadrant med 10 cm mellomrom i tillegg til å ta biopsi fra suspekterte slimhinneforandringer.

Et uavklart spørsmål er hvilke konsekvenser funn av dysplasi skal medføre. Det er enighet om at høygradig dysplasi i flate lesjoner bør medføre kolektomi. Det er mulig at høygradig dysplasi funnet i polypper kan behandles med endoskopisk reseksjon. Hvordan lavgradig dysplasi skal håndteres, er et mer kontroversielt spørsmål. Når man velger behandlingsstrategi er det viktig å vurdere risikoen for samtidig forekomst av ikke-erkjent kreft. I et retrospektivt materiale fra St. Mark's Hospital der man evaluerte koloskopioppfølging av 600 pasienter, ble det oppdaget lavgradig dysplasi hos 46. To av ti pasienter som ble kolektomert som følge av påvist lavgradig dysplasi hadde samtidig kreft. Av de 36 som ble fulgt videre, utviklet åtte høygradig dysplasi og tre kolorektal kreft (8). Slike funn kan tyde på at selv pasienter med lavgradig dysplasi bør kolektomeres. Imidlertid var det i en annen studie ingen progrediering av lavgradig dysplasi under en median oppfølgingstid på 18 år (2). I en studie fra England var det overraskende få gastroenterologer som anbefalte kolektomi ved funn av dysplasi (4 % ved lavgradig og 53 % ved høygradig), i motsetning til hva foreliggende retningslinjer tilsier (9).

### Ulcerøs kolitt og kreft

Forekomsten av ulcerøs kolitt økte frem til 1980-årene, men har siden vært relativt stabil. Siden sykdommen ofte debuterer i ung alder, vil mange pasienter få et langt sykdomsforløp. I flere nyere arbeider skiller ikke dødeligheten i denne pasientgruppen seg fra dødeligheten i den generelle befolkning (10–12).

Forekomsten av kolorektal kreft ved ulcerøs kolitt har falt i de siste decenniene. I 1970-årene var forekomsten såpass høy som 60 % hos dem med en sykdomsvarighet på minst 40 år. I en metaanalyse publisert i 2001 ble forekomsten av kolorektal kreft angitt til 1,6 % etter ti år, til 8,3 % etter 20 år og til 18,4 % etter 30 års sykdomsvarighet (13). Siden er det publisert studier som viser betydelig lavere forekomst av kolorektal kreft. I fem populasjonsbaserte studier (Italia, Canada, USA, Danmark og Ungarn) er den årlige forekomsten angitt til mellom 0,06 % og

0,22 % (14–18). Den kumulative 30-årsrisikoen var 2,1 % i Danmark (16), 2 % i Olmstead i USA (18) og 7,5 % i Ungarn (17). I studiene fra Italia, Danmark og USA var forekomsten av kolorektal kreft ikke forskjellig fra forekomsten i den generelle befolkning. Kun i Canada hadde personer med ulcerøs kolitt økt risiko for kolorektal kreft (15).

Årsaken til den synkende forekomsten av kolorektal kreft ved inflammatorisk tarm sykdom kan være sammensatt. Bruk av 5-aminosalisylater er sannsynligvis en viktig forklaring. Ved utstrakt bruk av koloskopi som diagnostisk verktøy er det mulig at flere lette tilfeller (med lav kreftrisiko) oppdages i dag enn tidligere, noe som kan bidra til en reduksjon i totalforekomsten av kolorektal kreft i denne gruppen. Tidlig kolektomi hos risikopasienter kan også bidra til lavere forekomst. En forklaring kan også være at det naturlige forløpet av ulcerøs kolitt er endret de siste decenniene. I hvilken grad regelmessig koloskopioppfølging har bidratt til redusert risiko for kolorektal kreft er usikkert. Alle disse faktorene kan ha bidratt til at kreft i dag er en langt sjeldnere komplikasjon ved ulcerøs kolitt enn det var før.

Flere risikofaktorer for utvikling av kolorektal kreft er identifisert (ramme 1). Sykdomsvarighet er den viktigste av disse. En metaanalyse viste årlig forekomst på 0,2 % ved en sykdomsvarighet på under ti år, ved varighet 10–20 år steg forekomsten til 0,7 % og etter 20 år var den 1,2 % (13). Sykdomsutbredelsen påvirker også risikoen. I en svensk studie fant man ved proktitt ingen signifikant økt risiko, ved venstresidig kolitt steg den til 2,8 ganger så høy som forventet, mens ved totalkolitt var risikoen 14 ganger så høy som forventet (19). I flere studier er også tidlig debut av ulcerøs kolitt vist å være uavhengig risikofaktor (15, 19). Det har vært vanskelig å vise at inflammasjonsgraden er relatert til risikoen for kolorektal kreft. I tidligere studier har man brukt ulike surrogatmål for grad av inflammasjon, f.eks. antall sykehusinnleggelses eller antall oppblussinger av sykdommen. I to nye studier er det vist at risikoen for kolorektal kreft er relatert til endoskopisk og histologisk grad av inflammasjon (20, 21).

Primær skleroserende kolangitt forekommer hos ca. 5 % av dem som har ulcerøs kolitt. Denne tilstanden er i en rekke studier vist å være en særlig risikofaktor for kreftutvikling (22–24). Mekanismen er så langt ukjent. Forekomst av sporadisk kolorektal kreft i slekten innebærer fordoblet risiko (25). I en metaanalyse er det antydning at det også finnes geografiske forskjeller i forekomsten av kolorektal kreft hos pasienter med ulcerøs kolitt (26). I de skandinaviske land er risikoen lavere enn i f.eks. USA.

### Koloskopioppfølging ved ulcerøs kolitt

Oppfølging med koloskopi hos denne pasientgruppen er vanlig. Målet er å finne dys-

## Ramme 1

### Risikofaktorer for utvikling av kolorektal kreft ved ulcerøs kolitt

- Sykdomsvarighet over 8–12 år
- Utbredt sykdom i colon
- Tidlig debut
- Familiær forekomst av sporadisk kolorektal kreft
- Primær skleroserende kolangitt
- Intensitet av inflammasjonen

## Ramme 2

### Problemer og uavklarte spørsmål omkring koloskopioppfølging ved ulcerøs kolitt

- Uklare kriterier for inklusjon i oppfølgingsprogrammer
- Uklart når koloskopioppfølging skal starte
- Intervall av koloskopiundersøkelsene
- Hvordan definere utbredelse (mikroskopisk eller makroskopisk)?
- Hvor skal rutinebiopsier tas og hvor mange?
- Dysplasi kan lett overses ved koloskopi
- Dysplasi kan være vanskelig å diagnostisere og klassifisere histologisk
- Pasienter og/eller leger følger ikke anbefalingene ved dysplasi funn
- Dårlig etterlevelse i oppfølgingsprogrammer
- Koloskopi er plagsom og smertefull undersøkelsesmetode
- Koloskopi er en dyr og ressurskrevende metode
- Koloskopi gir falsk trygghet
- Retningslinjer følges i liten grad

plasi eller tidlig kreft som er kurerbar. Retningslinjer for gjennomføring av slik oppfølging er utarbeidet i flere land, men de er til dels kontroversielle (27). Det er flere uavklarte spørsmål angående hvem som skal inkluderes i slik oppfølging og hvordan den bør gjennomføres (ramme 2). Studier fra flere land har vist at eksisterende anbefalinger i svært liten grad følges i klinisk praksis.

Nytten av koloskopioppfølging har ikke vært vurdert i randomiserte, prospektive studier. Innen slike tall ville foreligge, er det sannsynlig at så vel behandlingsregimer som endoskopiske teknikker hadde endret seg slik at dataene ville bli historiske.

Det finnes få studier der man har tatt for seg nytten av koloskopioppfølging. Funn av dysplasi og kolorektal kreft i fulgte pasientpopulasjoner er angitt i noen, men beregningene av reduksjon i dødelighet av kolorektal kreft etter koloskopi er ikke mange. Det er foreløpig ikke gjort studier der man legger vekt på reduksjon av totalmortaliteten. I en Cochrane-rapport fra 2006 om nytten av koloskopioppfølging var det kun mulig å inkludere tre studier i analysen (28). Man fant at åtte av 110 pasienter som ble fulgt med koloskopi døde av kolorektal kreft, mens tallene i ikke-undersøkt gruppe var 13 av 117 (RR 0,81, 95 % KI 0,17–3,83). Forfatterne konkluderer derfor at det ikke finnes klare beviser på at koloskopioppfølging gir økt overlevelse hos pasienter med ulcerøs kolitt. Imidlertid mente de at det var indirekte beviser på at slik oppfølging kunne gi redusert risiko for død av kreft relatert til inflammatorisk tarmsykdom.

### Forebyggende medikamentell behandling

I de senere år har det vært lagt økt vekt på medikamentell behandling for å hindre utvikling av dysplasi og kreft ved ulcerøs kolitt.

Lashner og medarbeidere beskrev allerede i 1989 økt hyppighet av kolorektal kreft hos pasienter som hadde sulfallergi og derfor ikke kunne bruke sulfasalazin (29). Siden er det i en rekke undersøkelser lagt vekt på den kreftforekomstreduserende effekten av 5-aminosalisylatpreparater – det gjelder så vel kohort- som pasient-kontrollstudier (30). Det er antydning at bruk av minst 1,2 g 5-aminosalisylat per dag forhindrer to av tre tilfeller av kolorektal kreft ved ulcerøs kolitt. Mekanismen bak den beskyttende virkningen kan også, i tillegg til den betennelsesdempende, være effekter på cellulært plan. I dag må man anse effekten av 5-aminosalisylater som så godt dokumentert at pasienter med sykdom forbi venstre fleksur bør bruke slike midler for å forhindre kolorektal kreft.

Personer med inflammatorisk tarmsykdom kan utvikle lave folinsyreverdier via forskjellige mekanismer. I noen studier er det antydning av beskyttende effekt av folinsyretilskudd når det gjelder forekomsten av dysplasi ved ulcerøs kolitt, men forskjellene i forekomst er ikke signifikante, muligens fordi det er få pasienter inkludert.

Data fra noen studier antyder en gunstig effekt av acetylsalisylsyre og NSAID-midler på forekomsten av sporadiske adenomer og kolorektal kreft. Siden NSAID-midler skal brukes med forsiktighet ved inflammatorisk tarmsykdom, finnes det få data om bruk hos slike pasienter, men to studier viste signifikant reduksjon av kolorektal kreft ved ulcerøs kolitt (31, 32).

I de senere år har immunmodulerende behandling med azatioprin i økende grad vært brukt som tilbakefallsprofylakse ved inflammatorisk tarmsykdom. Foreliggende data er

imidlertid ikke entydige hva gjelder effekt på forekomsten av kolorektal kreft, og noen konklusjon kan ikke trekkes. Foreløpig finnes ingen data på bruk av TNF- $\alpha$ -hemmere og forekomst av kolorektal kreft.

Behandling med ursodeoksykolsyre har vært studert hos pasienter med både ulcerøs kolitt og primær skleroserende kolangitt. Få personer er inkludert i disse studiene, men resultatene antyder at behandlingen kan hemme utviklingen av dysplasi i colon hos pasienter med disse tilstandene.

Den forebyggende effekten av statiner på kolorektal kreft er usikker (33, 34), det er derfor behov for flere data.

### Crohns sykdom og kreft

Sammenhengen mellom kreft og Crohns sykdom har av flere grunner vært vanskeligere å studere enn sammenhengen mellom kreft og ulcerøs kolitt. En svensk studie viste at det var en relativ risiko for kolorektal kreft på 5,6 (95 % KI 2,1–12,2) for pasienter med colonafteksjon. For dem med ileokolisk sykdom og dem med affeksjon av terminale ileum var det ikke signifikant økt risiko. Lav debutalder var assosiert med høyere risiko (35). I en amerikansk studie der 259 personer med Crohns sykdom og colonsykdom ble fulgt med koloskopi, var forekomsten av dysplasi og kreft på samme nivå som ved ulcerøs kolitt (36). En dansk populasjonsbasert studie viste derimot ingen økning av kolorektal kreft hos personer med Crohns sykdom (37). Adenokarsinom i tyntarmen er svært sjelden kreftform. I to populasjonsbaserte studier er det angitt at forekomsten av denne kreftformen ved Crohns sykdom er økt 40–60 ganger, men fortsatt er risikoen svært beskjeden (37, 38).

Risikofaktorer for utvikling av kreft ved Crohns sykdom er langt mindre kartlagt enn risikofaktorene ved ulcerøs kolitt. Data antyder imidlertid at kreftutvikling oftere forekommer i områder med strikturer og fistler (39–42).

Det foreligger ingen data om hvorvidt behandling med 5-aminosalisylatpreparater ved Crohns sykdom kan gi redusert forekomst av kolorektal kreft. Det er heller ingen enighet om oppfølgingen for å hindre kreft hos disse pasientene.

### Konklusjoner

Pasienter med langvarig inflammatorisk tarmsykdom har økt risiko for utvikling av kolorektal kreft. For dem med ulcerøs kolitt viser nyere studier at risikoen er langt lavere enn tidligere antydning. Utstrakt bruk av 5-aminosalisylater kan sannsynligvis forklare mye av den observerte reduksjonen. Internasjonalt foreligger det retningslinjer for koloskopioppfølging. Imidlertid er det mange uavklarte spørsmål, og det er vist at slike retningslinjer i liten grad følges i klinisk praksis. Randomiserte studier er ikke utført, og det er tvilsomt om slike vil la seg gjennomføre. Nyttene av koloskopioppfølging

med blindbiopsier i den hensikt å redusere mortaliteten er ikke vist. Det er derfor etter forfatternes mening ikke grunnlag for å anbefale koloskopioppfølging på generelt grunnlag for denne gruppen. Det er derimot mulig at det bør gjøres hos undergrupper av pasienter (f.eks. ved samtidig skleroserende kolangitt, utbredt kolitt samtidig intoleranse for 5-aminosalisylatpreparater eller positiv familieanamnese for kolorektal kreft) og med nyere undersøkelsesteknikker.

Det er mulig at Crohns sykdom i colon innebærer økt risiko for kolorektal kreft. Sykdom i tyntarm gir økt forekomst av tyntarmskreft. Forebyggende effekt av medikamentell behandling for å redusere kreft risikoen for personer med Crohns sykdom er ikke vist.

### Litteratur

1. Lindberg J, Stenling R, Palmqvist R et al. Efficiency of colorectal cancer surveillance in patients with ulcerative colitis: 26 years' experience in a patient cohort from a defined population area. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 1076–80.
2. Jess T, Loftus EV jr., Velayos FS et al. Incidence and prognosis of colorectal dysplasia in inflammatory bowel disease: a population-based study from Olmsted County, Minnesota. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 669–76.
3. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH et al. Most dysplasia in ulcerative colitis is visible at colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 334–9.
4. Rutter MD, Saunders BP, Schofield G et al. Pan-colonic indigo carmine dye spraying for the detection of dysplasia in ulcerative colitis. *Gut* 2004; 53: 256–60.
5. Hurlstone DP, Sanders DS, Lobo AJ et al. Indigo carmine-assisted high-magnification chromoscopic colonoscopy for the detection and characterization of intraepithelial neoplasia in ulcerative colitis: a prospective evaluation. *Endoscopy* 2005; 37: 1186–92.
6. Fu KI, Sano Y, Kato S et al. Chromoendoscopy using indigo carmine dye spraying with magnifying observation is the most reliable method for differential diagnosis between non-neoplastic and neoplastic colorectal lesions: a prospective study. *Endoscopy* 2004; 36: 1089–93.
7. Dorer R, Odze RD. AMACR immunostaining is useful in detecting dysplastic epithelium in Barrett's esophagus, ulcerative colitis, and Crohn's disease. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 871–7.
8. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH et al. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2006; 130: 1030–8.
9. Eaden JA, Ward BA, Mayberry JF. How gastroenterologists screen for colonic cancer in ulcerative colitis: an analysis of performance. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 123–8.
10. Hoie O, Schouten LJ, Wolters FL et al. Ulcerative colitis: no rise in mortality in a European-wide population based cohort 10 years after diagnosis. *Gut* 2007; 56: 497–503.
11. Jess T, Loftus EV jr., Harmsen WS et al. Survival and cause specific mortality in patients with inflammatory bowel disease: a long term outcome study in Olmsted County, Minnesota, 1940–2004. *Gut* 2006; 55: 1248–54.
12. Winther KV, Jess T, Langholz E et al. Survival and cause-specific mortality in ulcerative colitis: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County. *Gastroenterology* 2003; 125: 1576–82.
13. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001; 48: 526–35.
14. Palli D, Trallori G, Bagnoli S et al. Hodgkin's disease risk is increased in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2000; 119: 647–53.

&gt;&gt;&gt;

15. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliewer E et al. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer* 2001; 91: 854–62.
16. Winther KV, Jess T, Langholz E et al. Long-term risk of cancer in ulcerative colitis: a population-based cohort study from Copenhagen County. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 1088–95.
17. Lakatos L, Mester G, Erdelyi Z et al. Risk factors for ulcerative colitis-associated colorectal cancer in a Hungarian cohort of patients with ulcerative colitis: results of a population-based study. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 205–11.
18. Jess T, Loftus EV jr., Velayos FS et al. Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from Olmsted county, Minnesota. *Gastroenterology* 2006; 130: 1039–46.
19. Ekbom A, Helmick C, Zack M et al. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med* 1990; 323: 1228–33.
20. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2004; 126: 451–9.
21. Rubin DT, Huo D, Rothe JA. Increased inflammatory activity is an independent risk factor for dysplasia and colorectal cancer in ulcerative colitis: a case-control analysis with blinded prospective pathology review. *Gastroenterology* 2006; 130: A2.
22. Broome U, Lindberg G, Lofberg R. Primary sclerosing cholangitis in ulcerative colitis—a risk factor for the development of dysplasia and DNA aneuploidy? *Gastroenterology* 1992; 102: 1877–80.
23. 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: 1643–9.
24. Kornfeld D, Ekbom 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.
25. Askling J, Dickman PW, Karlén P et al. Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2001; 120: 1356–62.
26. Eaden J, Abrams K, Ekbom A et al. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 145–53.
27. Itzkowitz SH, Present DH, Crohn's and Colitis Foundation of America Colon Cancer in IBD Study Group. Consensus conference: colorectal cancer screening and surveillance in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 314–21.
28. Collins PD, Mpofu C, Watson AJ et al. Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Apr 19; (2)[2]: CD000279.
29. Lashner BA, Heidenreich PA, Su GL et al. Effect of folate supplementation on the incidence of dysplasia and cancer in chronic ulcerative colitis. A case-control study. *Gastroenterology* 1989; 97: 255–9.
30. Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1345–53.
31. Velayos FS, Loftus EV jr., Jess T et al. Predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology* 2006; 130: 1941–9.
32. Bansal P, Sonnenberg A. Risk factors of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 91: 44–8.
33. Poynter JN, Gruber SB, Higgins PD et al. Statins and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2184–92.
34. Coogan PF, Smith J, Rosenberg L. Statin use and risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 32–40.
35. Ekbom A, Helmick C, Zack Met al. Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *Lancet* 1990; 336: 357–9.
36. Friedman S, Rubin PH, Bodian C et al. Screening and surveillance colonoscopy in chronic Crohn's colitis. *Gastroenterology* 2001; 120: 820–6.
37. Jess T, Winther KV, Munkholm P et al. Intestinal and extra-intestinal cancer in Crohn's disease: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County, Denmark. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 287–93.
38. Jess T, Loftus EV jr., Velayos FS et al. Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from Olmsted county, Minnesota. *Gastroenterology* 2006; 130: 1039–46.
39. Yamazaki Y, Ribeiro MB, Sachar DB et al. Malignant colorectal strictures in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 882–5.
40. Connell WR, Sheffield JP, Kamm MA et al. Lower gastrointestinal malignancy in Crohn's disease. *Gut* 1994; 35: 347–52.
41. Ky A, Sohn N, Weinstein MA, Korelitz BI. Carcinoma arising in anorectal fistulas of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 992–6.
42. Ficari F, Fazi M, Garcea A et al. Anal carcinoma occurring in Crohn's disease patients with chronic anal fistula. *Suppl Tumori* 2005; 4: S31.

*Manuskriptet ble mottatt 21.5. 2007 og godkjent 10.9. 2007. Medisinsk redaktør Michael Bretthauer.*