

LITTERATUR

- Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P et al. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. *Science* 1997;276:404-7.
- Jäger AC, Friis-Hansen L, Hansen TVO et al. Characteristics of the Danish families with multiple endocrine neoplasia type 1. *Mol Cell Endocrinol* 2006;249:123-32.
- Pellegata NS, Quintanilla-Martinez L, Siggelkow H et al. Germ-line mutations in p27Kip1 cause a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:15558-63.
- Lott ST, Chandler DS, Curley SA et al. High frequency loss of heterozygosity in von Hippel-Lindau (VHL)-associated and sporadic pancreatic islet cell tumors: evidence for a stepwise mechanism for malignant conversion in VHL tumorigenesis. *Cancer Res* 2002;62:1952-5.
- Garbrecht N, Anlauf M, Schmitt A et al. Somatostatin-producing neuroendocrine tumors of the duodenum and pancreas: incidence, types, biological behavior, association with inherited syndromes, and functional activity. *Endocr Relat Cancer* 2008;15:229-41.
- Eledrisi MS, Stuart CA, Alshanti M. Insulinoma in a patient with tuberous sclerosis: Is there an association? *Endocr Pract* 2002;8:109-12.
- Anlauf M, Garbrecht N, Baurfeld J et al. Hereditary neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Virchows Arch* 2007;451(suppl.1):S29-38.
- Helle KB. The granin family of uniquely acidic proteins of the diffuse neuroendocrine system: comparative and functional aspects. *Biol Rev* 2004;79:769-94.
- Taupenot L, Harper KL, O'Connor DT. The chromogranin-secretogranin family. *N Engl J Med* 2003;348:1134-49.
- Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology* 2008;135:1469-92.
- Børjglum T, Rehfeld JF, Drivsholm LB et al. Processing-independent quantitation of chromogranin A in plasma from patients with neuroendocrine tumors and small-cell lung carcinomas. *Clin Chem* 2007;53:438-46.
- Jensen TB, Hilsted L, Rehfeld JF. Library of sequence-specific radioimmunoassays for human chromogranin A. *Clin Chem* 1999;45:549-60.
- Rehfeld JF. Processing of precursors of gastroenteropancreatic hormones: diagnostic significance. *J Mol Med* 1998;76:338-45.
- Rehfeld JF, Goetze JP. The posttranslational phase of gene expression: New possibilities in molecular diagnosis. *Curr Mol Med* 2003;3:25-38.
- Rehfeld JF. The art of measuring gastrin in plasma: A dwindling diagnostic discipline? *Scand J Clin Lab Invest* 2008;68:353-61.

Kolorektal cancerudvikling ved colitis ulcerosa

Jane Kallesøe¹, Ebbe Langholz², Morten Frisch³, Jacob Tveiten Bjerrum¹ & Ole Haagen Nielsen¹

STATUSARTIKEL

1) Herlev Hospital, Medicinsk Sektion, Gastroenheden,
2) Gentofte Hospital, Medicinsk Afdeling F, og
3) Statens Serum Institut, Afdeling for Epidemiologisk Forskning

I udlandet anbefales det til patienter, som har haft colitis ulcerosa (UC) i mere end 8-10 år, at blive koloskoperet årligt eller mindst hvert tredje år [1, 2]. Dette skyldes, at UC i udenlandske studier er blevet associeret med en øget risiko for udvikling af kolorektalcancer (KRC) (**Figur 1**). Spørgsmålet er imidlertid, om der foreligger evidens for, at man i Danmark bør koloskopere UC-patienter i henhold til de udenlandske retningslinjer.

COLITIS ULCEROSA

UC er en kronisk betændelsestilstand i kolonslimhindens mukosa og submukosa. Ætiologien er stadig ukendt. Udbredelsen i tarmen er varierende fra blot at være lokaliseret til rektum (*hæmorrhagisk proctitis*) til at inddrage hele kolon (*pancolitis*). Sygdommen debuterer i form af diarreeer tilblandet blod eller blodigt slim. Hos en stor del (10-25%) af patienterne ses tillige ekstraintestinale manifestationer, eksempelvis arthritis, iridocyclitis, erythema nodosum, anæmi og primær skleroserende kolangitis. Sygdommen er kronisk og præget af skiftevis aktive og inaktive perioder [3].

Incidensen af UC er stigende i Danmark – i dag ca. 13 pr. 100.000 indbyggere/år hos begge køn [4]. Hyppigst debuterer UC i aldersgruppen 15-30 år, men den kan opstå i alle aldre.

I Danmark benyttes en relativt aggressiv behandlingsmodel med daglig administration af 5-amino-salicylsyre (5-ASA)-præparater til alle UC-patienter, også dem i remission [5]. Præparatet hæmmer prostaglandin- og leukotriensyntesen i tyktarmens la-

mina mucosae, men besidder tillige en række andre antiinflammatoriske egenskaber [5]. Eftersom der er en sammenhæng mellem inflammationsgraden og KRC-risikoen hos UC-patienter, reducerer 5-ASA-præparater muligvis denne risiko [6-8].

KOLOREKTALCANCER

Ca. 98% af alle maligne tumorer i kolon er adenocarcinomer, og langt de fleste opstår sporadisk. I Danmark er livstidsincidensen for KRC omkring 5% med ca. 60 nye tilfælde pr. 100.000 personår [9]. Behandlingsmulighederne er imidlertid gode med nyere kombinerede kirurgiske og onkologiske terapiformer [10].

COLITIS ULCEROSA SOM DISPONERENDE FAKTOR FOR KOLOREKTAL CANCER

UC er forbundet med en øget risiko for KRC i stort set alle udenlandske opgørelser. WHO har udarbejdet generelle retningslinjer for overvågning af UC-patienter [11]. Efterfølgende er der i USA udarbejdet standardiserede kliniske retningslinjer for behandling og overvågning af UC-patienter med henblik på tidlig KRC-detektion: Efter 8-10 år med UC skal patienten koloskoperes første gang. Ved et negativt fund bør patienten atter koloskoperes 1-2 år senere. Ved endnu et negativt fund bør patienten blive koloskoperet med 1-3 års intervaller indtil 20 år efter diagnosen, hvorefter koloskopiundersøgelserne igen skal foretages med kun 1-2 års mellemrum. Ved hver undersøgelse bør der udtages minimum 30 biopsier [2]. Også *European Crohn's and Colitis Organisation* har

udarbejdet kliniske retningslinjer for koloskopi-overvågning hos UC-patienter [1]. Disse retningslinjer ligner de amerikanske, dog med overvågningsstart otte år efter sygdomsdebut hos patienter med pancolitis – og 12-15 år efter sygdomsdebut hos patienter med venstresidig eller distal UC. Herefter er fremgangsmåden som i de amerikanske kliniske retningslinjer [2]. Disse ekspert-kliniske retningslinjer [1, 2] er bl.a. lavet på baggrund af en metaanalyse, hvori man i 116 studier, der opfyldte inklusionskriterierne, havde undersøgt sammenhængen mellem UC og KRC-risikoen. Dette gav i alt 54.378 UC-patienter i metaanalysen, som tilsammen udviklede 1.698 tilfælde af KRC. Ud fra disse studier fokuseredes på 19 parametre i tiårs intervaller, hvorved der fandtes en kumulativ KRC-risiko for alle UC-patienter på 1,6% ti år efter diagnosetidspunktet, 8,3% efter 20 år og 18,4% efter 30 år [12]. Andre udenlandske studier viser også en øget risiko for KRC-udvikling ved UC om end ikke i helt samme grad [13, 14].

Disse markant forøgede risici er dog i kontrast til danske fund. *Winther et al* [15] fandt i en kohorte med 1.160 UC-patienter – der var diagnosticeret i det tidligere Københavns Amt i perioden 1962-1987 – i alt 13 tilfælde af KRC, hvor det forventede antal var 12,4, hvilket svarer til en relativ risiko (RR) på 1,05 og en kumulativ KRC-risiko på 0,4% ti år efter diagnosetidspunktet, 1,1% efter 20 år, og 2,1% efter 30 år. Hver patient blev fulgt fra diagnoseåret af UC indtil cancerdiagnose, kolektomi, død eller til 31. december 1997. Den gennemsnitlige opfølgingsperiode var 19 år, og i alt 22.290 personår indgik i undersøgelsen. Patienterne blev tilbudt årlig ambulant kontrol hos en gastroenterolog. Behandlingsstrategien var under hele perioden uforandret – den primære behandling var 5-ASA-præparater, mens der ved øget sygdomsaktivitet blev givet højdosisprednisolon og evt. immunsuppression. Hvis denne behandlingsstrategi blev vurderet til at være utilstrækkelig, blev patienten indstillet til kolektomi. Patienterne blev i øvrigt ikke koloskoperet med henblik på cancerdetektion, men kun af diagnostiske eller behandlingsmæssige årsager for at undersøge sværhedsgraden og udbredelsen af koloninflammationen [15]. Denne population af UC-patienter havde en KRC-risiko, som ikke afveg signifikant fra risikoen i baggrundsbefolkningen.

I modsætning hertil fandt *Mellemkjær et al* [16] en 80% øget relativ risiko for KRC i forhold til baggrundsbefolkningen i en kohorte, der bestod af 5.546 danske UC-patienter identificeret i Landspatientregisteret i perioden 1977-1989. Den gennemsnitlige opfølgningstid var 5,9 år, og i alt 32.968 personår indgik i undersøgelsen. Man fandt 42 KRC-tilfælde mod 23 forventede, hvilket gav en signifikant øget RR på 1,8 [16].

Det fremgår således, at der ikke er konsensus om, hvorvidt KRC-risikoen i Danmark er forøget hos UC-patienter i forhold til baggrundsbefolkningen. En mulig forklaring på forskellen mellem *Mellemkjær* [16] og *Winthers* [15] fund kan være forskelle i behandlingsstrategier forskellige steder i Danmark, samt at der i patientmaterialet fra Københavns Amt er inkluderet alle patienter med UC, hvor man i Landspatientregistermaterialet [16] måske vil have den bias, at milde tilfælde af UC ikke altid bliver hospitaliseret og dermed ikke indgår i risikovurderingen.

De danske undersøgelser [15, 16] viser dog en væsentligt lavere KRC-risiko end de udenlandske. Dette kan bl.a. skyldes, at de udenlandske data ikke bygger på reelt befolkningsbaserede observationer, men i stedet på data opgjort fra såkaldte tertiære *referral centers*. Disse centre ser som oftest UC-patienterne i fremskredne stadier af sygdommen, evt. hvor KRC allerede er udviklet. Dette kan have givet anledning til en overvurdering af KRC-risikoen i de udenlandske studier (selektionsbias).

OVERVÅGNINGSKOLOSKOPI

Det anbefales i udlandet [1, 2, 11], at UC-patienter fra 8-10 år efter symptomdebut regelmæssigt koloskoperes med henblik på tidlig cancerdetektion. I et Cochrane-review af *Collins et al* [17] forsøgte man imidlertid forgæves at eftervise, at overvågningskoloskopi forlænger overlevelsen blandt UC-patienter.

En metaanalyse [18] sammenlignede 12 studier vedrørende KRC-overvågning hos UC-patienter. I 11 af studierne, hvor antallet af koloskopier blev anført, blev der i alt udført 3.807 koloskopier, hvorved otte dysplasiatilfælde blev identificeret. Dette svarer til et dysplasiatilfælde (*early cancer*) pr. 476 kolonoskopier [18], hvilket er færre præmaligne cancere og polyper, end man teoretisk ville finde ved koloskopiscreening af normalbefolkningen i 40-80-årsalderen i Wales og England [19].

Desuden er der ringe konsensus omkring de

FIGUR 1

Koloskopisk billede af tumor, der går ind i tarmlumen.





FAKTABOKS

Colitis ulcerosa er i flere undersøgelser fundet at være associeret med en øget risiko for udvikling af kolorektalcancer.

I udlandet anbefales patienter, som har haft colitis ulcerosa i mere end 8-10 år, at blive koloskoperet årligt eller op til hvert tredje år med henblik på tidlig cancerdetektion.

Overvågningskoloskopi nedsætter måske dødeligheden som følge af kolorektalcancer hos patienter med colitis ulcerosa, men evidensen herfor mangler.

Det er nødvendigt med en grundig epidemiologisk undersøgelse af dette problem for at identificere rimelige retningslinjer for overvågningskoloskopi blandt danske patienter med colitis ulcerosa.

patologiske fund i biopsier, der er udtaget ved koloskopiundersøgelserne. Eaden *et al* [20] undersøgte, hvorvidt der var enighed blandt patologer om dysplasi-fund hos patienter med UC, og sendte 51 præparater med forskellig sygdomsaktivitet ud til ni gastroenterologiske og ni »almene« histopatologer. Af disse responderede de 13 (syv histopatologer med speciale i gastroenterologiske sygdomme og seks »almene«). Resultatet af interobserverundersøgelsen var, at der var ringe overensstemmelse mellem patologernes diagnoser med overordnede kappaværdier på 0,28-0,30 for de to grupper af patologer [20]. Denne manglende diagnostiske konsensus – selv blandt patologer med særlig indsigt i tarmsygdommes patologi – rejser yderligere tvivl om værdien af overvågningskoloskoper med korte mellemrum hos UC-patienter.

PERSPEKTIVERING

Ud fra de foreliggende udenlandske data ser det ud til, at der kun er beskedent effekt af koloskopi-overvågning hvert til hvert tredje år fra 8-10 år efter diagnosen, og det må konkluderes, at koloskopi, som er resursekrævende, potentielt kompliceret og en ubehagelig undersøgelse, ikke er bevist at gavne UC-patienter, når de foretages med så korte intervaller. Det forekommer tillige omkostningstungt ud fra en *cost-benefit*-vurdering, idet der i henhold til de udenlandske erfaringer skal udføres flere hundrede koloskoper for at finde et tilfælde af dysplasi eller tidlig invasiv KRC [18].

Resultaterne fra de to danske undersøgelser [15, 16] viser – på trods af forskelle i relativ risiko – en langt lavere KRC-risiko hos UC-patienter end i udlandet. Det er sandsynligt, at den aktive danske behandlingsmodel med administration af 5-ASA-præparater til alle UC-patienter samt tilbud om regelmæssige kontroller hos en gastroenterologisk speciallæge og en måske lavere kolektomitærskel sammenlignet med USA tilsammen nedsætter KRC-risikoen ved UC til et niveau, som ikke afviger væsentligt fra risikoen i baggrundsbefolkningen.

På det foreliggende talmateriale er der således

ingen evidens for, at danske gastroenterologer bør anvende udenlandske kliniske retningslinjer med henblik på hyppige overvågningskoloskoper blandt UC-patienter. Yderligere danske epidemiologiske data, som belyser KRC-risikoen i relation til koloskopifrekvensen, er ønskelige med henblik på at fastlægge evidensbaserede intervaller for eventuelle opfølgingskoloskoper i denne patientgruppe. Opfølgingskoloskoper bør på baggrund af den foreliggende litteratur aktuelt kun tilbydes patienter med etablerede risikofaktorer som samtidig primær skleroserende kolangitis, udbredt kolitis med tidlig debut og vedvarende inflammatorisk aktivitet.

KORRESPONDANCE: Ole Haagen Nielsen, Gastroenheden, Medicinsk Sektion, Herlev Hospital, DK-2730 Herlev. E-mail: ohn@dadlnet.dk.

ANTAGET: 29. oktober 2009

FØRST PÅ NETTET: 15. marts 2010

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

TAKSIGELSER. Dette arbejde har været støttet af Fonden til Lægevidenskabens Fremme (A.P. Møller og hustru Chastine McKinney Møllers Fond til almene Formaal), Aase og Ejnar Danielsens Fond samt Desirée og Niels Ydes Fond.

LITTERATUR

- Biancone L, Michetti P, Travis S *et al*. European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: Special situations. *JCC* 2008;2:63-92.
- Itzkowitz SH, Present DH. Consensus conference: Colorectal cancer screening and surveillance in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:314-21.
- Langholz E. Ulcerative colitis. An epidemiological study based on a regional inception cohort, with special reference to disease course and prognosis. *Dan Med Bull* 1999;46:400-15.
- Vind I, Riis L, Jess T *et al*. Increasing incidences of inflammatory bowel disease and decreasing surgery rates in Copenhagen City and County, 2003-2005: a population-based study from the Danish Crohn colitis database. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1274-82.
- Winther OH, Munck LK. Drug insight: aminosaliclates for the treatment of IBD. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007;4:160-70.
- 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.
- van Staa TP, Card T, Logan RF *et al*. 5-Aminosalicylate use and colorectal cancer risk in inflammatory bowel disease: a large epidemiological study. *Gut* 2005;54:1573-8.
- Andrews JM, Travis SP, Gibson PR *et al*. Systematic review: does concurrent therapy with 5-ASA and immunomodulators in inflammatory bowel disease improve outcomes? *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:459-69.
- Nørgaard M, Iversen LH, Sørensen HT. Kolorektal cancer. Forekomst og risikofaktorer. *Ugeskr Læger* 2005;167:4157-9.
- Bergfeldt M, Jensen BV. Kombineret kirurgisk og onkologisk behandling af kolorektale levermetastaser. *Ugeskr Læger* 2008;170:1353-6.
- Levin B, Lennard-Jones J, Riddell RH *et al*. Surveillance of patients with chronic ulcerative colitis. *Bull World Health Organ* 1991;69:121-6.
- Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001;48:526-35.
- Lashner BA. Colorectal cancer surveillance for patients with inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2002;12:135-43, viii.
- 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.
- 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.
- Mellemkjaer L, Olsen JH, Frisch M, Johansen C, Gridley G, McLaughlin JK. Cancer in patients with ulcerative colitis. *Int J Cancer* 1995;60:330-3.
- 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;(2):CD000279.
- Axon AT. Cancer surveillance in ulcerative colitis - a time for reappraisal. *Gut* 1994;35:587-9.
- Lynch DA, Lobo AJ, Sobala GM *et al*. Failure of colonoscopic surveillance in ulcerative colitis. *Gut* 1993;34:1075-80.
- Eaden J, Abrams K, McKay H *et al*. Inter-observer variation between general and specialist gastrointestinal pathologists when grading dysplasia in ulcerative colitis. *J Pathol* 2001;194:152-7.