

18. Wolf HH, Leithäuser M, Mashmeyer G et al. Central venous catheter-related infections in hematology and oncology: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2008;87:863-76.
19. Maki DG, Kluger DM, Crnich CJ. The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective studies. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1159-71.
20. Tomlinson D, Mermel LA, Ethier MC et al. Defining bloodstream infections related to central venous catheters in patients with cancer: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2011;53:697-710.
21. Ge X, Cavallazzi R, Li C et al. Central venous access sites for the prevention of venous thrombosis, stenosis and infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;14:CD004084.
22. Sheth N, Franson T, Rose H et al. Colonization of bacteria on polyvinyl chloride and teflon intravascular catheters in hospitalized patients. *J Clin Microbiol* 1983;18:1061-3.
23. Pottecher T, Forrier M, Picardat P et al. Trombogenicity of central venous catheters: prospective study of polyethylene, silicone and polyurethane catheters with phlebography or post-mortem examination. *Eur J Anaesthesiol* 1984;1:361-5.
24. Timsit JF, Farkas JC, Boyer JM et al. Central vein catheter-related thrombosis in intensive care patients: incidence, risk factors, and relationship with catheter-related sepsis. *Chest* 1998;114:207-13.
25. Zürcher M, Tramér MR, Walder B. Colonization and bloodstream infection with single- versus multi-lumen central venous catheters: a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2004;99:177-82.
26. van Rooden CJ, Tesselaaar MET, Osanto S et al. Deep vein thrombosis associated with central venous catheters – a review. *J Thromb Haemost* 2005;3:2409-19.
27. Di Nisio M, van Sluis GL, Bossuyt MM et al. Accuracy of diagnostic tests for clinically suspected upper extremity deep vein thrombosis: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2012;8:684-93.
28. Merminod T, Pellicciotta S, Bounameaux H. Limited usefulness of D-dimer in suspected deep vein thrombosis of the upper extremities. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006;17:225-7.
29. Guyatt GH, Elie A, Crowther M et al. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST* 2012;141(suppl):7S-47S.
30. Baskin JL, Pui CH, Reiss U et al. Management of occlusion and thrombosis associated with long-term indwelling central venous catheters. *Lancet* 2009;374:159-69.

Kolorektal cancer ved colitis ulcerosa

Kim Bøgelund Laugesen & Anders Tøttrup



STATUSARTIKEL

Kirurgisk Afdeling,
Regionshospitalet
Horsens

Ugeskr Læger
2015;177:V07130441

Det har i mange år været almindeligt anerkendt, at colitis ulcerosa (CU) er associeret med en øget risiko for udvikling af kolorektal cancer (CRC). De anti-inflammatoriske midler, der benyttes i behandling af og recidivprofylakse ved CU, menes at kunne have en forebyggende effekt på cancerudviklingen, idet de hæmmer de inflammatoriske processer, der formodes at have en karcinogen effekt på tarmens mucosa.

I håbet om at kunne detektere dysplasi og CRC på et tidligt og kurabelt stadie, anses dysplasiovervågning af patienter med CU ved regelmæssige koloskopier internationalt for at være guldstandard. Ved detektion af varierende grader af dysplastiske læsioner vil patienterne enten blive videre visiteret til kolektomi eller overvågning med kortere intervaller.

I de seneste år er der publiceret studier, der viser en lavere incidens af CRC blandt patienter med CU end tidligere antaget [1-3]. Dette indbyder umiddelbart til ændring og lempelse af de eksisterende retningslinjer for monitorering [4, 5]. Men er der særlige risikogrupper blandt patienterne med CU, og hvorledes bør vi monitorere disse i fremtiden?

DYSPLASI-CANCER-UDVIKLINGEN

Kronisk inflammation menes at skabe et mikromiljø, hvori de inflammatoriske DNA-skadelige processer

forløber parallelt med regeneration af det afficerede væv. Denne komplicerede proces fører ultimativt til permanente skader på det prolifererende endotels genom, herunder mutationer i nøglegener, såsom *p53* [6]. Netop mutation i dette gen, der menes at foranledige overgang fra adenom til karcinom i sporadisk CRC, sker på et tidligere tidspunkt og i stigende grad ved dysplasiudviklingen i mucosa ved CU end i normalt væv hos patienter, der ikke har CU [7].

I et engelsk centerstudie fra 2006 opgjorde man 30 års dysplasi- og cancerudvikling hos 600 patienter med langvarig og udbredt CU (inddragende venstre fleksur) [8]. der blev udført i alt 2.627 koloskopier. Der blev fundet 17 primære cancere og 56 dysplasier,

Endoskopisk bioptering af coloncancer.



heraf 18 *high-grade*-dysplasi (HGD). Hos 45% af de patienter, der på baggrund af HGD blev viderevisiteret til kolektomi, fandt man yderligere cancer i 45,5% af præparaterne. Hos patienter, der havde HGD og afstod fra kolektomi, fandt man ved senere kontroller dysplasi eller cancer, fordelt på seks med HGD, en med *low-grade*-dysplasi (LGD) og en med cancer. Af 47 patienter med LGD blev ti viderevisiteret til kolektomi, og hos dem fandt man cancer i 20% af præparaterne. Medianalderen for udviklingen af cancer var 55,5 år [8].

Modsat sporadisk CRC, hvor dysplastiske læsioner er lokaliseret på et eller to foci i colon, er det ved CU ikke usædvanligt med multifokal dysplasi [9].

RISIKOFAKTORER FOR KOLOREKTAL CANCER VED COLITIS ULCEROSA

Lang sygdomsvarighed har tidligere været blandt de alment accepterede risikofaktorer for udviklingen af CRC ved CU [10, 11]. Nyere studier viser dog en mere konstant risiko over tid, hvilket får denne faktor til at være lidt usikker [3, 12]. Der synes fortsat at være evidens for, at både familiær disposition [13, 14] og udbredelse udgør en risiko. Sidstnævnte bevirker således, at patienter med pankolitis har en højere cancerisiko end patienter med sygdom, der er begrænset til rectum [2, 10, 11]. Ung alder ved sygdomsdebut og samtidig primær skleroserende kolangitis (PSC) er særskilte risikofaktorer [10, 11, 14-16].

COLITIS ULCEROSA OG KOLOREKTAL CANCER

I en metaanalyse fra 2001 baseret på 116 studier beregnedes den overordnede kumulative risiko for udvikling af CRC ved CU til 2% ti år efter sygdomsdebut, 8% 20 år efter og 18% 30 år efter [10]. Den samlede prævalens blandt patienterne i dette studie blev estimeret til at være 3,6%. For subgruppen med pankolitis var prævalensen øget til 5,4%, og den kumulative risiko lignede den overordnede risiko. Endvidere var der geografisk variation med højere incidens i USA og Storbritannien end i Skandinavien og andre lande [10]. Medianalder for udvikling af cancer var 43,2 år. I 35 af studierne rapporterede man data om andel af patienter med pankolitis. I de resterende studier leverede man ikke sufficient data om udbredelse. Således er en del patienter med ekstensiv kolitis formentlig regnet med til den overordnede gruppe og har bidraget til et selektionsbias og et overestimat af den overordnede kumulative risiko.

I et svensk kohortestudie, hvor man inkluderede 3.117 patienter med CU, fandt man, at pankolitis var en stærk uafhængig markør med en relativ risiko (RR) på 14,8. Gruppen af patienter, der havde venstresidig kolitis og en alder på 15-19 år ved syg-



FAKTABOKS

Colitis ulcerosa er associeret med en øget risiko for kolorektal cancer.

I særlig risiko er patienter med lang sygdomsvarighed, stor udbredelse, ung alder ved sygdomsdebut, familiær disposition og samtidig primær skleroserende kolangitis.

Der er fortsat ingen klar evidens for, at brug af kemoprophylakse mindsker risikoen for kolorektal cancer ved colitis ulcerosa.

Eneste profylakse synes at være endoskopisk dysplasiovervågning med målrettede biopsier og kolektomi.

Patienter med *high-grade*-dysplasi bør henvises til kolektomi.

Behovet for nationale kliniske retningslinjer synes at være til stede.

domsdebut, havde en lignende RR. For gruppen, der havde pankolitis og en debutalder på 15-39 år fandt man en kumulativ incidens på 13% efter 25 års opfølgning.

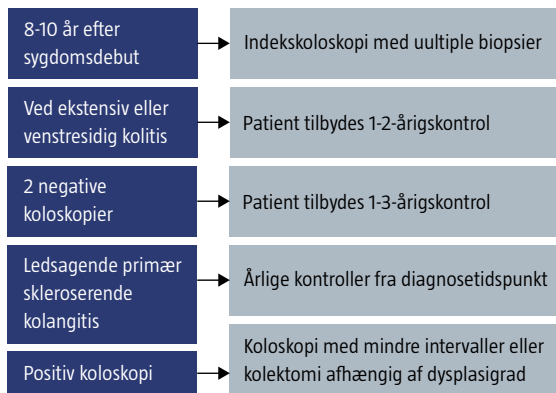
For gruppen med en debutalder på 0-14 år fandt man en kumulativ incidens på 40% efter 35 år opfølgning [11].

I et stort dansk retrospektivt kohortestudie, hvor man havde inkluderet alle danske patienter med inflammatorisk tarmsygdom (IBD) (CU og morbus Crohn (CD)) i perioden 1979-2008, fandt man ingen generelt øget risiko for CRC ved CD. Man fandt en væsentligt lavere RR for CRC end tidligere rapporteret (konstant 1,5 efter ≥ 13 års sygdomsvarighed ved CU) [3]. Studiets store styrke er, at det er baseret på valide data fra Landspatientregistret, men det er begrænset til en overordnet betragtning, idet det ikke var muligt at differentiere imellem patienter med mere eller mindre ekstensiv sygdomsudbredelse. I studiet fandt man en øget risiko for CRC ved CU-debutalder på 0-19 år med en RR på 43, og en RR på 2,65 ved debutalder på 20-39 år. RR for udviklingen af CRC ved samtidig PSC blev estimeret til 9,13. Man skal huske, at selvom RR er høj, kan den absolutte risiko være lav, hvis risikoen i referencepopulationen er lav. Medianalder for udvikling af CRC hos patienterne i studiet var 64 år mod 71,6 år i baggrundsbefolkningen. Endvidere fandt man en signifikant lavere RR (0,57; 95% konfidens-interval (KI): 0,41-0,90) hos patienter, der havde CU og blev diagnosticeres i perioden 1999-2008, og CU-patienter, der havde CU og fik diagnosen stillet i 60-70-årsalderen (RR: 0,76; 95% KI: 0,62-0,92). Et forhold, der kan forklares med en – formodet – øget tendens til koloskopikontrol og polypektomi og dermed nedsættelse af risikoen for sporadisk opståede cancere i disse grupper.

I et engelsk kohortestudie fra 2008 undersøgte man cancerhyppigheden for 22 cancertyper og fandt

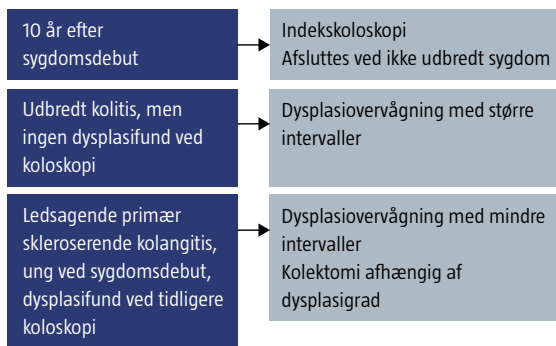
FIGUR 1

Hovedtrækkene i dysplasiovervågning i de internationale kliniske retningslinjer.



FIGUR 2

Oplæg til dysplasiovervågningen i danske kliniske retningslinjer. Målrættede biopsier ved kromoendoskopi.



en signifikant øget risiko for coloncancer ved både CU og CD på hhv. 5,5 og 4,8 [17]. Ved CU fandt man en øget risiko for rectum-, lever- og ovariecancer samt en øget risiko for cervixcancer ved CD.

KEMOPROFYLAKSE

De studier, der er foretaget på området, siden det i 1994 første gang blev postuleret, at 5-aminosalicylsyre (ASA) har en beskyttende effekt mod senere udvikling af CRC [18], er alle observationsstudier. De har i deres metode indbyggede begrænsninger ved manglende oplysninger om medicindosering, medicinkomplians og lægekonsultationer [19].

I et case-kontrol-studie fra 2011, hvor man havde inkluderet 8,744 patienter [20], fandt man der ingen forebyggende effekt. Derimod fandt man en positiv association for udvikling af CRC ved samtidig brug af 5-ASA, hvilket bliver forklaret med, at patienter med mere aktiv sygdom med større sandsynlighed får or-

dineret præparaterne og samtidig har større sandsynlighed for at få CRC end patienter med mindre aktiv sygdom. Styrken ved studiet er, at kun patienter, der havde vedvarende receptfornyelse blev inkluderet. Studiet indgik i 2012 i et systematisk review og en metaanalyse, hvori man fandt samme resultat [21].

I et hollandsk registerstudie fra 2012, hvor der var inkluderet 2.578 patienter, undersøgte man forskellen mellem de patienter, der havde IBD og brugte 5-ASA, thiopurinanaloger, begge dele eller ingen af delene. Effektmålet var avancerede neoplasier (AN). Thiopurinerne fandtes at have en signifikant negativ association til AN. Dette blev ligeledes fundet for 5-ASA, men dog ikke signifikant [22].

Til trods for en sammenhæng mellem kronisk inflammation og cancerudvikling er der divergerende resultater i litteraturen, hvad angår kemoprofylakse. Det synes fortsat at være et åbent spørgsmål, om patienter med IBD vil have en nedsat CRC-risiko med den medicin, der i dag bruges som inflammatorisk recidivprofylakse.

OVERVÅGNING

Der er udgivet kliniske retningslinjer for dysplasiovervågningen af patienter med IBD i både USA og England [4, 5]. Samlet set anbefales til alle patienter, der har CU og CD med en lignende udbredelse en overvågning som skitseret i **Figur 1**. I den amerikanske model bliver der taget fire kvadrantbiopsier med 10 cm mellemrum igennem hele colon og biopsier fra suspekterede slimhindeforandringer [23], modsat den engelske model, der er målrettet mod suspekterede områder i slimhinden. De engelske kliniske retningslinjer adskiller sig yderligere ved at have indført en lavrisikogruppe, der kun skal overvåges med femårsintervaller.

I et case-kontrol-studie fra 2009 sammenlignede man tumorstadie og overlevelse hos patienter, der havde CRC-IBD og hhv. var blevet og ikke var blevet koloskopi overvåget ud fra ovenstående retningslinjer. Patienter, der havde CRC ved indeksskoloskopi, blev ekskluderet. I studiet fandt man en signifikant bedre overlevelse og et lavere tumorstadie hos de overvågede patienter [24] end hos de ikkeovervågede patienter. Studiet er formentlig behæftet med selektionsbias, idet de patienter, der indgik i kontrolgruppen, muligvis var mest helbredsbevidste og derfor mere villige til at underkaste sig koloskopi eller havde størst sygdomsaktivitet.

I et systematisk Cochranereview fandt *Collins et al* i 2009 ikke konklusiv evidens for, at overvågningskoloskopi forlængede overlevelsen hos patienter, der havde IBD med ekstensiv kolitis og CRC. Derimod fandt man CRC i et tidligere stadie i overvågnings-

gruppen, hvilket må formodes at resultere i en bedre prognose, men det kan også forklares med *lead time-bias* [25].

I tidligere afsnits refererede centerstudie, blev der i 2.627 koloskopier fundet 16 intervalcancere (cancer opstået mellem to kontroller) ud af i alt 30 cancere. I samme studie fandt man ni cancere i præparaterne fra patienter, der havde fået udført kolektomier pga. dysplasi. Dette understreger muligheden for at fjerne en cancer på et tidligere stadie og påpeger, at *random*-biopsier har sine begrænsninger [8]. Kromoendoskopi er en nyere teknik i dysplasi-overvågningen, hvor man ved sprayapplikation af farvestof på mucosa fremhæver strukturelle forandringer, såsom dysplasier. I et case-kontrol-studie fra 2004 fandt man ved kromoendoskopi dysplasi i syv ud af 157 målrettede biopsier mod ingen ud af 2.904 randomiserede kvadrantbiopsier, der var udført efter WHO's anvisninger [26].

PERSPEKTIVERING

Patientgruppen med CU er kompleks, idet der findes en stor variation i sygdommens udbredelse, grad, forløb og præsentation. Gennem den seneste dekade er sygdomsbehandlingen ændret væsentligt med øget anvendelse af biologiske lægemidler og thiopuriner, hvilket kan betyde, at de historiske data, som er præsenteret her, ikke er valide for fremtidens patienter. Medicinsk kemoprotektion mod CRC virker rationelt, men som anført, er der fortsat manglende evidens.

Ud fra den foreliggende litteratur synes den eneste profylakse mod senere udvikling af CRC hos subgrupper af patienter med CU at være dysplasi-overvågning eller proktokolektomi, og behovet for nationale kliniske retningslinjer, der beskriver dette, synes at være til stede. Dog synes der ikke at være evidens for en overvågning af gruppen som helhed, men snarere, at den bør ske i tre grupperinger, som skitseret i **Figur 2**. En indekskoloskopi med kromoendoskopi et årti efter sygdomsdebut. Hvis der ikke findes udbredt kolitis, er der ikke indikation for yderligere. Ved udbredt kolitis bør patienten følges med lavfrekvente endoskopiske kontroller, hvor frekvensen øges ved positiv dysplasi-fund. Ved HGD bør der tilbydes proktokolektomi. I den sidste gruppe med højeste kontrolfrekvens inkluderes de patienter, der har ung alder ved sygdomsdebut eller samtidig PSC.

Overvågning med *random*-biopsier er formentlig tæt på at være ineffektiv til detektion af andet end polyper og invasive cancere. Muligheden for at diagnosticere dysplasi øges ved kromoendoskopi, hvorfor fremtidens overvågning logistisk set bør foregå på dedikerede centre, hvor den nødvendige ekspertise kan etableres.

KORRESPONDANCE: Kim Bøggelund Laugesen, Ønsbækvej 27, 8541 Skødstrup.

E-mail: kimlaug@rm.dk

ANTAGET: 19. september 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 20. januar 2014

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. 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.
2. 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.
3. Jess T, Simonsen J, Jorgensen KT et al. Decreasing risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease over 30 years. *Gastroenterology* 2012; 143:375-81.
4. Farraye FA, Odze RD, Eaden J et al. AGA technical review on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2010;138:746-74.
5. 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;59:666-89.
6. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002;420:860-7.
7. Itzkowitz SH, Vio X. Inflammation and cancer IV. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the role of inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004;287:G7-17.
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. Lukas M. Inflammatory bowel disease as a risk factor for colorectal cancer. *Dig Dis* 2010;28:619-24.
10. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001;48:526-35.
11. Ekbom A, Helmick C, Zack M et al. Ulcerative colitis and colorectal cancer. *N Engl J Med* 1990;323:1228-33.
12. Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:639-45.
13. Nuako KW, Ahlquist DA, Mahoney DW et al. Familial predisposition for colorectal cancer in chronic ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology* 1998;115:1079-83.
14. Asklung J, Dickman PW, Karlen P et al. Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2001;120: 1356-62.
15. Broome U, Lofberg R, Veress B et al. Primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: evidence for increased neoplastic potential. *Hepatology* 1995;22: 1404-8.
16. 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;32:214-22.
17. Goldacre MJ, Wotton CJ, Yeates D et al. Cancer in patients with ulcerative colitis, Crohn's disease and coeliac disease: record linkage study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:297-304.
18. Pinczowski D, Ekbom A, Baron J et al. Risk factors for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology* 1994;107: 117-20.
19. Terdiman JP. The prevention of colitis-related cancer by 5-aminosalicylates: an appealing hypothesis that remains unproven. *Am J Gastroenterol* 2011;106: 737-40.
20. Bernstein CN, Nugent Z, Blanchard JF. 5-aminosalicylate is not chemoprotective for colorectal cancer in IBD: a population based study. *Am J Gastroenterol* 2011;106:731-6.
21. Nguyen GC, Gulamhusein A, Bernstein CN. 5-aminosalicylic acid is not protective against colorectal cancer in inflammatory bowel disease: a meta-analysis of non-referral populations. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1298-304.
22. van Schaik FD, van Oijen MG, Smeets HM et al. Thiopurines prevent advanced colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2012; 61:235-40.
23. Rubin CE, Haggitt RC, Burmer GC et al. DNA aneuploidy in colonic biopsies predicts future development of dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992;103:1611-20.
24. Lutgens MW, Oldenburg B, Siersema PD et al. Colonoscopic surveillance improves survival after colorectal cancer diagnosis in inflammatory bowel disease. *Br J Cancer* 2009;101:1671-5.
25. 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.
26. Rutter MD, Saunders BP, Schofield G et al. Pancolonic indigo carmine dye spraying for the detection of dysplasia in ulcerative colitis. *Gut* 2004;53:256-60.