



Nationell riktlinje

2017

På uppdrag av Svensk Gastroenterologisk Förenings styrelse
RIKTLINJER FÖR KOLOSKOPISK ÖVERVAKNING
AV IBD

Datum för fastställande: 2017-11-30

Datum för översyn:

Datum för revidering:

Arbetsgruppens ordförande:

Erik Hertervig, Skånes universitetssjukhus, Lund, erik.hertervig@med.lu.se

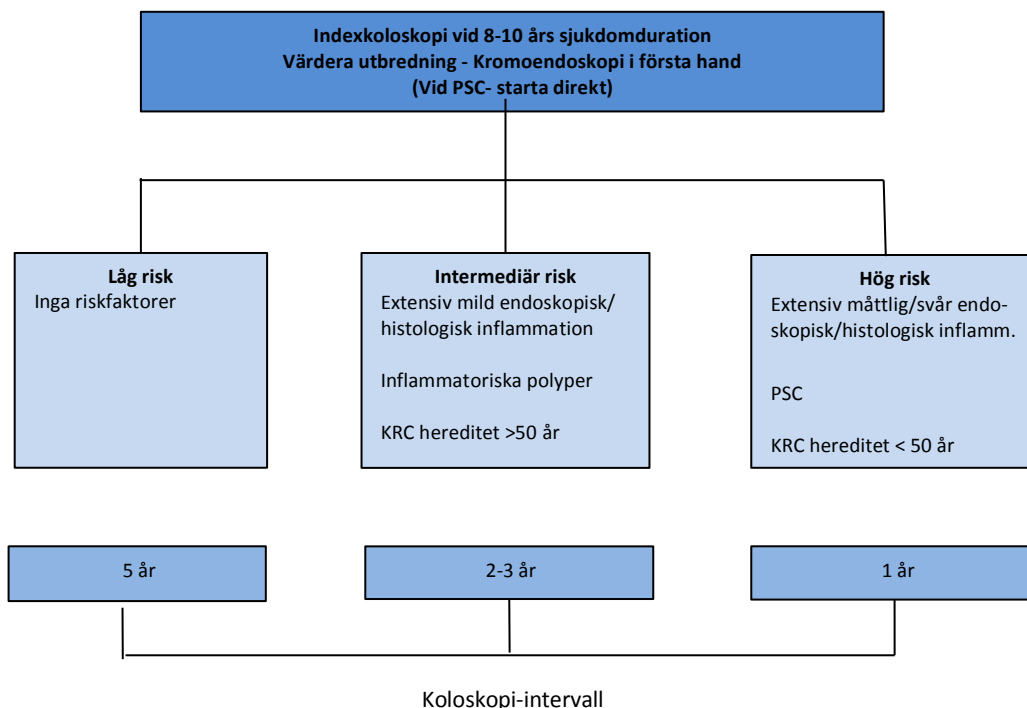
Arbetsgruppens medlemmar:

Ragnar Befrits, endoskopimottagningen Hötorget, Stockholm, rbefrits@gmail.com
Anders Ekbom, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm, anders.ekbom@ki.se
Maria Elmberg, Ersta diakoni, Stockholm, maria.elmberg@erstadiakoni.se
Per Karlén, Danderyds sjukhus, Stockholm, per.karlen@ds.se
Pontus Karling, Norrlands universitetssjukhus, Umeå, pontus.karling@vll.se
Robert Löfberg, Stockholm Gastro Center, robert.lofberg@ki.se
Pär Myrelid, Universitetssjukhuset, Linköping, par.myrelid@liu.se
Andreas Pischel, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg, andreas.pischel@vgregion.se
Åke Öst, Aleris Medilab, ake.ost@comhem.se

Sammanfattning

- Screeningkoloskopi skall göras hos alla patienter med kolit efter 8-10 års sjukdomsduration för att fastställa utbredning vilket ligger till grund för riskstratifiering. Denna bör utföras med kromoendoskopi tillsammans med högupplösande (HD) endoskopi och med riktad biopsitagning. I avsaknad av HD-endoskopi görs kromoendoskopi med den standardupplösning som finns tillgänglig och kompletteras med biopsitagning från alla tarmsegment för att bedöma förekomsten av aktiv histologisk inflammation.
- Patienter med ulcerös kolit (UC) som bedömts som extensiv (proximalt om vänster flexur) och patienter med Crohn-kolit omfattande mer än 1/3 bör bli föremål för koloskopisk övervakning.
- Den maximalt påvisade histologiska utbredningen utgör grunden för riskbedömning.
- Vid övervakningskoloskopier är kromoendoskopi med indigokarmin eller metylenblått och HD-endoskopi samt riktad biopsitagning överlägsen slumpvis biopsitagning för att upptäcka dysplasier och är därför rekommenderad förstahandsmetod. Med HD-endoskopi är mer än 90 % av alla dysplasier synliga för ögat. I avsaknad av HD-endoskopi används tillgänglig standardupplösning.
- Slumpvis biopsitagning kan vara ett komplement hos patienter med primär skleroserande cholangit, vid slangformad kolon eller vid tidigare fynd av dysplasi.
- Kromoendoskopi med bra kvalitet går bara att göra om patienten är väl laxerad samt är i endoskopisk remission eller företer minimal inflammation. Slumpvis biopsitagning kan vara ett alternativ vid bristande laxering eller aktiv inflammation där kromoendoskopi inte bedöms vara lämplig och risk finns för försening av handläggning.
- Dysplasidiagnostik kan försvåras av inflammatorisk aktivitet.
- Vid slumpvis biopsitagning bör man ta minst 20 biopsier från tio lokalisationer.
- Patienterna indelas i tre riskkategorier.
 - **Hög risk:** koloskopi årligen. Till denna kategori hör patienter med PSC, måttlig till svår makroskopisk/histologisk inflammation eller förstegradssläkting med kolorektal cancer (KRC) diagnosticerad före 50 års ålder. Patienter med PSC bör starta med koloskopisk övervakning vid diagnos.
 - **Intermediär risk:** koloskopi-intervall 2-3 år. Till denna riskkategori hör patienter med inflammatoriska polyper, mild makroskopisk/histologisk inflammation eller förstegradssläkting med KRC diagnosticerad efter 50 års ålder.
 - **Låg risk:** koloskopi vart femte år. Dessa patienter saknar ovan nämnda riskfaktorer, dvs PSC, KRC-hereditet, inflammatoriska polyper och makroskopisk/histologisk inflammation (se figur 1)

- Patienter med distal kolit bör endoskopiskt värderas vid kliniska tecken på förändring av sjukdomen.
- Patienter med multipla inflammatoriska polyper utgör ett särskilt problem ur övervakningssynpunkt. Profylaktisk kolektomi kan övervägas som alternativ till övervakning med riktade och slumpmässiga biopsier.
- Fynd av låggradig eller höggradig dysplasi bör konfirmeras av ytterligare en patolog eller med annan mer objektiv metod (immunhistokemiska färgningar). Fynd av låggradig eller höggradig dysplasi i slumpmässigt tagen biopsi vid standard white light endoskopi (WLE) bör föranleda förnyad undersökning med kromoendoskopi.
- En makroskopiskt synlig lesion med dysplasi skall om möjligt excideras radikalt med endoskopisk mukosaresektion (EMR) eller endoskopisk submukosal dissektion (ESD). Detta bör ske av endoskopist som är väl förtrogen med tekniken. I avsaknad av dysplasi i omgivande slät slemhinna kan uppföljning med ny koloskopi ske efter 3-6 månader. Om endoskopisk resektion ej är möjlig eller om det finns dysplasi i omgivande slät slemhinna rekommenderas kolektomi pga risken för synkron respektive metakron cancer.
- Adenom i slemhinna som inte varit inflammerad kan excideras och följas upp enligt riktlinjen för sporadiska polyper.
- En övre åldersgräns för avbrytande koloskopisk övervakning bör relateras till operabilitet och ej till ålder.



Figur 1

Bakgrundsdokument

1. Har koloskopisk övervakning vid IBD någon mortalitetsreducerande effekt?

Även om IBD-associerad kolorektal cancer (KRC) bara utgör knappt 1 % av all kolorektal cancer (KRC) är det en kliniskt signifikant komplikation hos patienter med extensiv ulcerös kolit eller Crohn-kolit. Medelåldern för insjuknande i KRC vid IBD är lägre jämfört med den vid sporadisk KRC, tumörerna är oftare högersidiga och har lägre differentieringsgrad. Förekomst av PSC är en speciell riskfaktor. Det saknas stark evidens för att koloskopisk övervakning av IBD-patienter de facto förlänger överlevnad. Genomgången koloskopi var emellertid kopplad till minskad risk för KRC och minskad mortalitet i KRC i en stor retrospektiv studie från Boston [1]. En stor populationsbaserad studie från Utah indikerade att IBD-patienter som genomgått en koloskopi inom en 3-årsperiod före KRC-diagnos hade en signifikant bättre överlevnad [2]. I en svensk fall-kontrollstudie från Stockholm-Uppsala, påvisades en nära signifikant riskreduktion av mortalitet [3]. Det finns flera okontrollerade studier talande för att koloskopisk övervakning är praktiskt genomförbar med låg KRC-mortalitet förutsatt att stringenta protokoll följs [4, 5]. Det är värt att notera att prospektiva randomiserade studier saknas, och sådana kommer troligen inte heller att låta sig göras av olika skäl. Evidensen bakom arbetsgruppens rekommendationer är därför i allmänhet låg.

2. Hur hög är den kolorektala cancer risken och dödligheten vid IBD?

2.1 Ulcerös kolit

Patienter med ulcerös kolit har en ökad risk att drabbas av KRC. Det är omdiskuterat hur stor denna risk är och det är svårt att dra några entydiga slutsatser från de studier som publicerats. Studier på sjukhusbundna patientkohorter har generellt högre siffror än rent populationsbaserade studier. I en nyligen publicerad genomgång av samtliga metaanalyser som genomförts, framgick att riskestimaten skiljer sig något, och den kumulativa risken varierar mellan 1-2 % efter 10 år, och upp till 5 % efter 20 års sjukdomsduration [6]. Det har diskuterats om cancerincidensen sjunker över tid. Mycket talar för att så inte är fallet. Data från Sverige åren 1965-2002 visar, till skillnad från studier från England, att den kolorektala cancerincidensen varit oförändrad över tiden, men att mortaliteten reducerats med 75 % [7]. Detta kan tyda på att man vid koloskopisk övervakning upptäcker cancer i tidigare skeden, med åtföljande bättre prognos.

2.2 Crohns sjukdom

För patienter med Crohns sjukdom (CD) finns betydligt färre studier och dessutom med divergerande data vad gäller risken för KRC. En prospektiv, men ej populationsbaserad studie, visade att 16% av 259 patienter med minst 1/3 av kolon engagerad uppvisade dysplasi eller cancer under en koloskopi-övervakningstid på 18 år [8]. En meta-analys från 2005 av sex populationsbaserade studier från Europa och USA påvisade en signifikant ökad risk för såväl tunntarmscancer som KRC, det senare fr.a. hos patienter med isolerad kolon-Crohn (SIR, 2.5;

95% CI 1.5-3.5) [9]. Kombinationen PSC och Crohnskolit ökar risken för KRC jämfört med Crohnskolit utan PSC [10]. Ett flertal fall-serier med IBD och cancer redovisar likstora grupper av UC och CD med KRC. I en populationsbaserad studie från USA angående prevalensen av KRC fann man 101 (0.8%) fall av IBD-associerad KRC bland 12578 fall med KRC; 61 med UC och 40 med CD [2]. Patienter med Crohnskolit som vid något tillfälle engagerat mer 1/3 av kolon bör bli föremål för endoskopisk övervakning även om det vetenskapliga stödet inte är lika starkt som vid UC och specifika riskfaktorer saknas, med undantag för PSC.

3. Riskfaktorer

3.1 Sjukdomsduration: patienter med lång sjukdomsduration har en ökad risk för KRC jämfört med bakgrundsbefolkningen

Sjukdomsdurationen är en tydlig oberoende riskfaktor. När det gäller debuten finns det ingen enhetlig definition. Många studier använder datum för endoskopisk diagnos, men man bör försöka bestämma debut efter det första skovet med en längre period av blodtillblandad avföring. Jämfört med bakgrundspopulationen ökar risken för KRC efter 8-10 års sjukdomsduration [11]. En screeningkoloskopi bör då göras för att ånyo bedöma utbredningen och förekomst av dysplasi.

3.2 Utbredning: risken för KRC är högst för patienter med extensiv kolit, intermediär vid vänstersidig kolit och inte ökad vid proktit

Utbredningen har också visat sig vara en oberoende riskfaktor [12]. Utbredningsbedömning som tidigare utgått från kolonröntgen görs numera i första hand vid endoskopi. Extensiv kolit definieras som kolit proximalt om vänsterflexuren. Den maximalt påvisade histologiska utbredningen utgör grund för riskbedömning. Utbredningsbedömningen kan försvåras av att det förekommer variationer i utbredningsgrad och inflammationsintensitet över tiden.

3.3 Primär skleroserande kolangit: patienter med primär skleroserande kolangit har ökad risk för KRC

En meta-analys har visat att risken för KRC är ökad 4,8 ggr för patienter med PSC och UC jämfört med enbart UC [13]. Samtliga patienter med PSC bör genomgå koloskopi med biopsier för att avgöra om kolit föreligger. Om så är fallet bör koloskopisk övervakning genomföras årligen. Kolit vid PSC skiljer sig i många avseenden från övriga koliter. Den är mildare, ibland asymtomatisk, involverar i högre grad högerkolon och rektum kan vara frisk vilket reducerar symtombilden.

3.4 Hereditet: patienter med KRC-hereditet har ökad risk för KRC

Hereditet för KRC är en annan riskfaktor [14]. En förstegradssläkting med KRC innebär en 2,5-faldig riskökning för patienter med UC. Risken ökar med faktorn 9,2 om KRC uppträtt hos en förstegradssläkting före 50 års ålder [15]. Koloskopisk övervakning hos UC-patienter med hereditet för KRC bör ske oberoende av kolitens utbredningsgrad.

3.5 Tidig debutålder: patienter med tidig debutålder har ökad risk för KRC

Ung debutålder per se har inte entydigt visat sig vara kopplat till högre KRC-risk [12] [16-18], men livstidsrisken kan vara högre på grund av den längre durationen.

3.6. Manligt kön

Manligt kön är sannolikt förenat med en drygt dubbel risk för KRC jämfört med kvinnligt kön [19].

3.7 Inflammatorisk aktivitet (endoskopisk och histologisk) är en riskfaktor för utveckling av KRC

Studier har visat att framför allt grad av histologisk inflammation i kolonslemhinnan över tid korrelerar till KRC-risk [5] och ju högre grad av inflammation desto högre risk [20]. Även endoskopiska fynd som ”backwash ileitis” [21] och förekomst av inflammatoriska polyper [5] (se avsnitt inflammatoriska polyper) har kopplats till ökad KRC-risk liksom kliniska symtom på långvarig aktiv inflammation (>1 år) [22, 23].

4. Principer för koloskopisk övervakning

4.1 Screeningkoloskopi bör erbjudas alla patienter med ulcerös kolit och Crohnskolit 8-10 år efter debut av sjukdomssymtom

Screeningkoloskopi bör utföras efter 8-10 års sjukdomsduration för att bedöma makroskopisk och histologisk inflammationsutbredning samt förekomst av dysplasi. Kromoendoskopi med riktad biopsitagning och om tillgängligt HD-endoskopi rekommenderas som förstahandsmetod med biopsitagning i tjocktarmens samtliga segment för att bedöma förekomst av histologisk inflammation. Den maximala sjukdomsutbredningen sedan insjuknandet utgör underlag för bedömning om fortsatt koloskopisk övervakning är indicerad eller ej.

4.2 Koloskopisk övervakning

Vår riktlinje är en anpassning till ECCO och NICE riktlinjer liksom motsvarande danska riktlinjer. Algoritmen är förenklad jämfört med den tidigare från 2009. Patienterna indelas i tre risk-kategorier.

Högriskpatienter bör koloskoperas årligen. Till denna kategori hör patienter med PSC, de med måttlig till svår makroskopisk/histologisk inflammation eller kolonstriktur, samt de som har en förstagradssläkting med KRC diagnosticerad före 50 års ålder. Patienter med PSC bör starta med koloskopisk övervakning redan vid diagnos.

Patienter med **intermediär risk** bör koloskoperas med ett intervall på 2-3 år. Till denna kategori hör patienter med inflammatoriska polyper, mild makroskopisk/histologisk inflammation eller förstagradssläkting med KRC diagnosticerad efter 50 års ålder. Här får koloskopiintervallet bedömas individuellt eftersom riskvariationen bedöms vara större inom denna riskgrupp. Exempelvis kan förekomsten av inflammatoriska polyper variera stort, från enstaka i en för övrig normal kolonslemhinna till många polyper i en dehastrerad kolon.

Den tredje kategorin utgörs av *lågriskpatienter* som bör koloskoperas vart femte år. Denna riskgrupp utgörs av patienter som bedömts ha extensiv utbredning men som saknar övriga riskfaktorer, dvs PSC, KRC-hereditet, inflammatoriska polyper, makroskopisk eller histologisk aktiv inflammation eller striktur (se figur 1). Om någon av dessa riskfaktorer tillkommer baseras nästkommande koloskopiintervall på den senaste kompletta koloskopin.

4.2 Metoder för koloskopisk övervakning

Kombinationen kromoendoskopi med HD-endoskop och riktade biopsier rekommenderas som förstahandsmetod. Det senaste decenniet har inneburit ett paradigmskifte kring uppfattningen att dysplasi är osynlig för ögat vid endoskopi och att den fångas med hjälp av slumpvisa biopsier. Utvecklingen av kameratekniken till high-definition(HD)-tekniken medför att detaljupplösningen av slemhinnan har kraftigt förbättrats. Kromoendoskopi, med infärgning av slemhinnan med indigokarmin eller metylenblått, ger en kontrastförstärkning som medför att patologiska lesioner lättare upptäcks och kan avgränsas bättre. Meta-analyser har visat att kromoendoskopi är överlägsen konventionell standard whitelight-endoskopi (WLE) [24] [25], medan s.k. narrow band imaging (NBI) inte har visat sig vara bättre än WLE [26].

Med slumpvisa biopsier är det svårt att fånga dysplasi. Det krävs 1500-2500 slumpvisa biopsier för att fånga en dysplasi. I studier hittades två intraepiteliala neoplasier av 5098 biopsier [27], 0 av 2096 biopsier [22] och 1 av 1522 biopsier [26]. I en holländsk studie av 454 patienter som genomgick 1010 koloskopier hittades 85% av alla dysplasier enbart i riktade biopsier 9.1% i både riktade och slumpvisa biopsier och i 5.7% (4 patienter) med endast slumpvisa biopsier. I endast ett fall fick det enbart slumpvisa biopsitagandet kliniska konsekvenser [28]. Slumpvis biopsitagning i tillägg kan dock vara ett alternativ i vissa situationer. I en fransk studie utfördes 1000 surveillance-koloskopier på lika många patienter med både HD-WLE med slumpvisa biopsier (4 per 10 cm) och kromoendoskopi. Hos 94 patienter hittades 140 neoplastiska lesioner. Med riktade biopsitagningar/excisioner hittades dysplasier hos 82 patienter, sju av dessa hade också dysplasi i slumpvisa biopsier. Hos ytterligare 12 patienter hittades dysplasi enbart i slumpvisa biopsier. Oberoende riskfaktorer för fynd i slumpvist tagna biopsier var förekomst av PSC, slangkolon eller tidigare neoplas i kolon. I avsaknad av dessa riskfaktorer var chansen att upptäcka dysplasi vid slumpvis biopsitagning nära 0 [29]. Slumpvis biopsitagning kan således vara ett komplement till kromoendoskopi hos patienter som tidigare haft dysplasi, vid PSC och vid slangkolon. När inflammationen är påtaglig eller vid bristande laxering kan också slumpvis biopsitagning vara ett alternativ då kromoendoskopi inte går att genomföra. Detta måste dock ställas mot att göra om undersökningen med bättre laxering och bättre behandling av inflammationen. Man ska vid slumpvis biopsitagning ta minst 20 biopsier från åtminstone tio lokalisationer.

En internationell expertgrupp ” Surveillance for Colorectal Endoscopic Neoplasia detection in IBD Consensus” (SCENIC) har gjort följande evidensgradering [30]

Högupplösande endoskopi (HD-WLE) är att föredra före konventionell endoskopi (WLE)	Stark rekommendation Låg evidens
--	-------------------------------------

Kromoendoskopi (CE) är att föredra före konventionell endoskopi (WLE)	Stark rekommendation Moderat evidens
Kromoendoskopi (CE) är att föredra före högupplösande endoskopi (HD-WLE)	Viss rekommendation Låg evidens
Narrow band imaging (NBI) är ej att föredra före konventionell, högupplösande endoskopi (WLE) eller kromoendoskopi (CE)	Viss rekommendation Moderat evidens

4.3 Praktiska rekommendationer för kromoskopi .

- Patienten ska vara optimalt rengjord i kolon. Spola bort kvarvarande tarminnehåll och slem vid intubation. Om så inte är möjligt bör man överväga ny koloskopi med bättre laxering.
- Patienten bör ha så lite inflammatorisk aktivitet som möjligt. Detta får samtidigt inte fördröja undersökningen allt för länge. Ingen eller minimal inflammatorisk aktivitet är ett krav för färgning.
- Koloskopin skall vara fullständig (ileokoloskopi).
- Avlägsna all kvarvarande vätska innan slemhinnan färgas.
- Fotodokumentera alla misstänkta förändringar i slemhinnan före biopsitagning eller excision. Tatuera frikostigt
- Överväg medicinerings med Buscopan eller Glucagon för dem som inte tolererar Buscopan för att minska peristaltik. Medicineringen kan behöva upprepas.
- Färgning påbörjas i cekum. Spraya slemhinnan med 0,03 % indigokarmin eller 0,04% metylenblått i spolpump, eller med spraykateter och en 50 ml spruta.
- För att karaktärisera lesioner i slemhinnan sprutas indigokarmin i koncentrationen 0,13% eller metylenblått 0,2% i spruta via arbetskanalen.
- Beskriv (undersök på nära avstånd)
 - Om lesionen är inom eller utanför känd inflammationsutbredning i slemhinnan
 - Morfologi enligt PARIS-klass, storlek, polypoid/icke-polypoid, ulcererad?
 - Väldefinierade eller oskarpa gränser
 - Tecken till submukosal invasion
- Ytliga lesioner med väldefinierade gränser är potentiellt resecerbara. De skall avlägsnas ”en bloc”. Om de bedöms vara ej resecerbara: Biopsiera och tatuera.

Spädning indigokarmin (5 ml ampull 8 mg/ml)

0.03% lösning: Två ampuller blandas i 250 ml vatten + 10 droppar Minifom

0.13% lösning: En ampull blandas i 25 ml vatten) + 1 droppe Minifom

Spädning metylenblått (10 ml ampull, 10 mg/ml)

0,04%: En ampull (10 ml) blandas i 250 ml vatten + 10 droppar Minifom

0,2%: En ampull (10ml) blandas i 40 ml vatten + 1 droppe Minifom

Användbara videolänkar och information som beskriver kromoendoskopi finns på

[http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(13\)00509-X/fulltext](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(13)00509-X/fulltext)

[https://www.youtube.com/watch?v=OARkbgwlObI\(2\)](https://www.youtube.com/watch?v=OARkbgwlObI(2))

5. Handhavande av histopatologiska fynd

Koloskopi bör om möjligt göras då patientens sjukdom befinner sig i lugnt skede. Förbehandling med perorala steroider kan vara indicerad om misstänkt eller tydlig dysplasi tidigare påvisats i områden med aktiv inflammation..

Dysplasidiagnostiken har en gemensam internationell nomenklatur [31] med uppdelning i ”negative eller positive for dysplasia” där ”positive” indelas i lågradig (LGD) och höggradig dysplasi (HGD). Ett begrepp mellan ”icke dysplasi” och LGD finns också, ”indefinite for dysplasia” eller obestämbar dysplasi. Ett sådant fynd bör utredas närmare för att fastställa om egentlig dysplasi föreligger eller inte. Vid dysplasidiagnostik finns en betydande inter- och intrapersonell variation i bedömningarna samt i möjligheten att bedöma dysplasi vid samtidig inflammation. Ett sätt att skärpa dysplasidiagnostiken är att använda mer objektiva och inflammations-oberoende metoder inkluderande DNA analys (aneuploidi resp. S-fas bestämning) och immunhistokemiska bestämningar, t. ex p53 (förekomst av muterat p53), Ki-67 (ökad proliferation), P504S (överuttryck) och CK7 (aberrant uttryck) för att fastställa om äkta dysplasi föreligger [32].

Dysplasi i ”slät” slemhinna, dvs i en slumpvist tagen biopsi, hittas med modern koloskopiteknik i en minoritet av fallen (5-15%). Den absoluta majoriteten av dysplasier hittas via riktad biopsi eller excision. I det enkla fallet är den makroskopiska förändringen ett adenom eller ganska adenomlik, men många olika skepnader existerar. Begreppet DALM (Dysplasia Associated Lesion or Mass) har använts men är missvisande och bör utgå. Alla lesioner bör beskrivas enligt PARIS-klassifikationen [33]. Det bör framgå om de är belägna i kolitslemhinna eller slemhinna som inte engagerats av inflammation. Vidare om de är polypoida eller icke-polypoida, maximal utbredning och om kanterna är skarpa eller oskarpt avgränsade samt om ulceration eller andra tecken på submukosal invasion föreligger. Detta för att kunna bedöma möjligheten av radikal resektion. Alternativt bör patienten remitteras till expertis för denna bedömning om osäkerhet råder. Patienter med dysplasi skall om möjligt diskuteras i ett multidisciplinärt team med gastroenterolog, kirurg och patolog

5.1 ”Indefinite, probably dysplasia”

Fyndet ”indefinite for dysplasia” bör föranleda immunhistokemisk analys för att utesluta eller påvisa dysplasi. Om dysplasi uteslutits föranleder fyndet ingen ändring ur övervakningshänseende. Om dysplasi påvisas: följ nedanstående rekommendationer.

5.2 Lågradig dysplasi (LGD) i slumpvist tagen biopsi

LGD innebär otvetydiga neoplastiska förändringar av lågradig typ men den histologiska bedömningen är vanskelig. Fyndet bör konfirmeras av ytterligare en patolog eller annan mer objektiv metod (immunhistokemisk färgning). Naturalförloppet av LGD visar divergerande resultat. Diagnostiken är dåligt reproducerbar och inflammation försvårar bedömningen. Om fyndet är gjort i WLE bör det föranleda en kromoendoskopi med slumpvist och riktade biopsier. I annat fall bör det föranleda en koloskopi med förnyad biopsitagning inom 3-6 månader. Fynd av multifokal (i två eller flera biopsier från olika platser) eller LGD vid upprepade koloskopier är ett observandum och kirurgi bör övervägas.

5.3 Höggradig dysplasi (HGD) i slumpvist tagen biopsi

Det råder större samstämmighet i bedömningen av HGD men detta fynd bör ändå bekräftas av ytterligare en patolog eller annan mer objektiv metod (immunhistokemisk färgning).. Risken för synkron och metakron KRC har varit hög i tidigare studier och HGD utgjorde i tidigare rekommendation en absolut operationsindikation [34]. Fynd av HGD i slumpvist tagna biopsier är mycket ovanligt i senare studier med kromo- och HD-endoskopi. Inte i något fall av 1000 patienter hittades HGD i en slumpvist tagen biopsi [29]. Fynd av HGD bör bekräftas med kromoendoskopi med slumpvist och riktade biopsier innan ställningstagande till kolektomi.

5.4 Dysplasi i makroskopisk förändring

De flesta dysplasier i kolon vid IBD hittas i synliga förändringar. Makroskopiska lesioner med dysplasi kan indelas i polypoida och icke-polypoida förändringar. Oavsett om förändringen är polypoid eller icke-polypoid/flack och oavsett dysplasigrad bör man bedöma om den är avgränsad och endoskopiskt resecerbar. Polypoida förändringar utgörs av adenom eller adenomlika förändringar vilka kan vara stjälkade eller bredbasiga. Excision av dessa, med biopsier av omgivande slemhinna för att säkerställa radikalitet, samt med noggrann uppföljning har visat sig effektivt [35].

Med förbättrad teknik har även icke-polypoida eller flacka förändringar i högre grad kunnat upptäckas. Även dessa kan vara tydligt avgränsade och bör bedömas med hänsyn till radikal endoskopisk excision. Dessa lesioner är dock mer svårbedömda både vad gäller resektabilitet och åtföljande KRC-risk. Icke skarpt avgränsade lesioner, ulcererade liksom stora lesioner (>2 cm) och sådana med tecken till submukosal infiltration ("chicken-skin"-uteseende) utgör tecken på icke-resektabilitet. Möjlighet för resektion bör bedömas och utföras av erfaren endoskopist [30]. Om den närliggande mukosan är fri från dysplasier och det inte finns ytterligare dysplasier kan noggrann koloskopisk övervakning förordas efter resektionen, i första hand kontrollskopi (kromoendoskopi med HD-koloskop) inom 3-6 månader. Platsen för excisionen bör i dessa fall tatueras för att lättare kunna kontrolleras. Om förändringen ej går att reseuera, liksom ifall den vid resektion inte är radikalt borttagen eller om det finns dysplasi i omgivande slemhinna rekommenderas kolektomi. Om det rör sig om ett adenom i icke-kolitslemhinna, dvs slemhinna som aldrig engagerats av inflammation, bör patienten följas upp enligt SGFs riktlinje för sporadiska kolorektala polyper [36].

Den internationella expertgruppen "Surveillance for Colorectal Endoscopic Neoplasia detection in IBD Consensus" (SCENIC) har gjort följande uttalanden om hur man bör hantera dysplasier som hittas vid övervakningskoloskopi av IBD [30]

Fortsatt övervakningsskopi är att föredra före kolektomi vid radikalt borttagna dysplasier.	Stark rekommendation. Mycket låg evidens.
För dysplasier som ej kan ses med ögat rekommenderas remiss till van endoskopist med kromo- och högupplösande endoskopi.	Viss rekommendation. Mycket låg evidens.

5.5 Koloskopisk uppföljning efter konstaterad och behandlad dysplasi

Efter framgångsrik resektion av dysplastisk lesion bör patienten reskoperas inom 3-6 månader. Därefter bör patienten följas med årliga skopier under fem år. Vid dysplasifrihet efter fem år kan patienten återföras till relevant riskgrupp beroende på andra riskfaktorer. Vid fynd av dysplasi i slumpvist tagen biopsi rekommenderas kromoendoskopi med riktade och slumpvist tagna biopsier. Om det slumpvisa fyndet av dysplasi gjorts vid kromoendoskopi bör det föranleda förnyad skopi inom 3-6 månader.

5.6 Bedömning av histologisk inflammation

Vid sceningkoloskopin bör man ta biopsier från samtliga kolonsegment för att bedöma förekomsten av aktiv inflammation. Den histologiska aktiviteten utgör en av de parametrar som bestämmer fortsatta koloskopi-intervall. I tabellen nedan anges de olika histologiska aktivitetsgraderna enligt KVASt-dokumentet [37]. Om misstanke föreligger att den histologiska inflammationsgraden ändrat sig kan förnyade biopsier tas vid närmast följande övervakningsskopi. F-kalprotectin korrelerar till histologisk inflammation och kan vara en parameter att bedöma behov av förnyad histologisk inflammationsbedömning.

Aktivitetsgrad	Histologi
0	Inga intraepiteliala neutrofila granulocyter, inga erosioner eller ulcerationer
Lindrig	Kryptiter i <25% av kryptorna och/eller kryptabscesser i <10% av kryptorna
Måttlig	Kryptiter i >25% av kryptorna och/eller kryptabscesser i >10% av kryptorna
Svår	Ulcerationer eller multipla erosioner

6. Speciella kliniska situationer

6.1 Övergång från barn till vuxen

Det finns en risk för att tonåringar, framför allt de med asymptomatiska koliter, tappas bort i samband med övergången från barn- till vuxengastroenterologisk enhet. Det är därför av största vikt att det lokalt finns rutiner för att eliminera denna risk.

6.2 Striktur

Fynd av striktur vid UC är en stark indikation för kirurgi, då risken för cancer uppgår till 20-

40% [38, 39]. Även om man kan passera strikturen med ett smalare endoskop och biopsa adekvat, är risken för att missa tumören uppenbar.

6.3 Inflammatoriska polyper

Inflammatoriska polyper uppstår till följd av tidigare uttalad mukosal inflammation. De har i sig själva ingen neoplastisk potential men risken för neoplasi är ökad hos dessa patienter [21, 22, 40]. Tätare övervakning är en möjlighet men tarmen är svårvärderad och man kan missa neoplastiska lesioner. Kirurgi kan bli aktuellt med lägre tröskel än annars ifall endoskopiövervakningen förblir osäker.

6.4 Ileorektal anastomos.

Efter kolektomi kvarstår risken för cancerutveckling i rektalstumpen [41-43]. Det är viktigt att patienten efter kolektomi informeras om denna risk och att uppföljning i surveillanceprogram sker med årlig undersökning. Grundregeln är att rektum ska övervakas på samma sätt som ifall kolon var kvar.

6.5 Kvarlämnad rektum efter tidigare kolektomi.

Rektum bör kontrolleras avseende neoplasiutveckling och om detta inte är möjligt bör rektum extirperas. Cancerrisken är lägre än efter ileorektal anastomos men anses ändå motivera årlig undersökning

6.6 Bäckereservoar.

Preoperativ dysplasi/KRC är riskfaktorer för malignitetsutveckling i reservoaren [44] men risken är mycket låg. Endoskopisk övervakning är inte motiverad, men kan övervägas i selekterade fall med multipla riskfaktorer. Systematisk övervakning av den ileoanala bäckenreservoaren är tveksam [45]. Istället rekommenderas snar undersökning hos de patienter som får nytillkomna besvär från sin reservoar.

6.7 PSC utan IBD

För denna patientgrupp rekommenderas bestämning av f-kalprotektin årligen samt koloskopi vart 3:e år eller tidigare vid symptomtillkomst eller förhöjt f-kalprotektin.

7. Kemoprevention

5-ASA molekylerna har stora kemiska likheter med acetylsalicylsyra, som visat sig vara kemopreventiv i kliniska studier på sporadiska adenom [46] och vid familjär kolonpolypos [47]. Flera epidemiologiska studier har funnit en tydlig association mellan användning av 5-ASA och ett skydd mot utveckling av dysplasi och KRC [48, 49]. En meta-analys baserad på 31 studier visade att patienter med 5-ASA terapi hade 40-45% lägre risk för dysplasi eller KRC jämfört med de som inte stod på 5-ASA [50]. Huruvida den skyddande effekten av 5-ASA är en specifik kemopreventiv effekt eller är en mer generell anti-inflammatorisk effekt är inte klarlagt. Patienter med förhöjd risk för KRC, dvs samtidig PSC, hereditet för KRC, endoskopiska och/eller histologiska tecken på extensiv inflammation, bör rådas att använda oralt 5-ASA preparat kontinuerligt även vid symtomatiskt inaktiv sjukdom. Data talar för att man bör starta 5-ASA tidigt, innan lågradig dysplasi utvecklats, och dosen bör vara åtminstone >1.2 gram/dag. 5-ASA ersätter ej koloskopisk övervakning.

Vad gäller Crohnskolit saknas studier på 5-ASA och KRC-risk. Tiopuriner har inte befunnits ha samma protektiva effekt som 5-ASA. En meta-analys omfattande 15 studier kunde inte finna någon skyddande effekt mot KRC [51]. En meta-analys av ursodeoxycholsyras (UDCA) effekt vid PSC kunde inte finna någon minskad risk för KRC [52]. Vad gäller biologiska läkemedel saknas data.

8. Operationstyper

Standardoperationen vid ulcerös kolit med dysplasi som inte är endoskopiskt behandlingsbar eller vid cancer är proktokolektomi; hos yngre personer med anläggande av ileal bäckenreservoar, medan man hos äldre samt hos personer med nedsatt sfinkterfunktion föredrar terminal ileostomi (Brook-ileostomi). Vid bäckenreservoarkirurgi p.g.a. cancer/dysplasi har standardmetoden varit att transanalt reseccera all rektalmukosa och för stt handsy en anastomos mot linea dentata. Förfarandet garanterar inte att all rektalmukosa tas bort [53] och man kan överväga att istället med stapler-teknik koppla reservoaren till en rektumkuff om 0,5-1 cm. Cancerrisken i denna restmukosa är minimal [53-56] medan anorektal funktion och livskvalitet [57, 58] blir något bättre på detta sätt.

Kolektomi med ileorektalanastomos eller med mer begränsade resektioner har beskrivits i små material [59]. Man kan vinna bättre funktion under en del år, men tät endoskopisk övervakning och lokal 5-ASA behandling förutsätts, då dessa patienter har en påtaglig risk för ytterligare neoplasiutveckling [54, 60, 61]. Denna risk är förhöjd vid primär skleroserande cholangit [54, 61] samtidigt som dessa patienter har en sämre funktion och högre risk för failure [62] varför bäckenreservoar eller Kocks kontinenta reservoar kan vara mer lämpliga alternativ. Kocks reservoar är ett ingrepp med viss komplexitet samt framtida behov av revisionskirurgi, men erbjuder hög livskvalitet när det fungerar [63]. Denna operation är säkrare än bäckenreservoar när det gäller att få bort all rektal slemhinna i samband med proktektomin och på så sätt minimera risken för dysplasi och cancer i denna. Generellt sett gäller för dessa relativt sällsynta ”rekonstruktionsoperationer” att de är behäftade med komplikationer [60] samt att det är många fler faktorer än själva förekomsten av dysplasi som skall vägas in. Dessa ingrepp bör utföras på enheter med stor vana både av ingreppet som sådant och handläggandet såväl före som efter kirurgi [63-65].

Referenser

1. Ananthakrishnan, A.N., et al., *Colonoscopy is associated with a reduced risk for colon cancer and mortality in patients with inflammatory bowel diseases*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015. **13**(2): p. 322-329 e1.
2. Jewel Samadder, N., et al., *Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Diseases: A Population-Based Study in Utah*. Dig Dis Sci, 2017.
3. Karlen, P., et al., *Is colonoscopic surveillance reducing colorectal cancer mortality in ulcerative colitis? A population based case control study*. Gut, 1998. **42**(5): p. 711-4.

4. Lindberg, J., 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**(9): p. 1076-80.
5. Rutter, M., et al., *Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis*. Gastroenterology, 2004. **126**(2): p. 451-9.
6. Adami, H.O., et al., *The continuing uncertainty about cancer risk in inflammatory bowel disease*. Gut, 2016. **65**(6): p. 889-93.
7. Soderlund, S., et al., *Decreasing time-trends of colorectal cancer in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease*. Gastroenterology, 2009. **136**(5): p. 1561-7; quiz 1818-9.
8. Friedman, S., et al., *Screening and surveillance colonoscopy in chronic Crohn's colitis*. Gastroenterology, 2001. **120**(4): p. 820-6.
9. Jess, T., et al., *Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohort studies*. Am J Gastroenterol, 2005. **100**(12): p. 2724-9.
10. Lindstrom, L., et al., *Increased risk of colorectal cancer and dysplasia in patients with Crohn's colitis and primary sclerosing cholangitis*. Dis Colon Rectum, 2011. **54**(11): p. 1392-7.
11. Eaden, J.A., K.R. Abrams, and J.F. Mayberry, *The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis*. Gut, 2001. **48**(4): p. 526-35.
12. Ekobom, A., et al., *Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study*. N Engl J Med, 1990. **323**(18): p. 1228-33.
13. Soetikno, R.M., et al., *Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis*. Gastrointest Endosc, 2002. **56**(1): p. 48-54.
14. Nuako, K.W., et al., *Familial predisposition for colorectal cancer in chronic ulcerative colitis: a case-control study*. Gastroenterology, 1998. **115**(5): p. 1079-83.
15. Askling, J., et al., *Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease*. Gastroenterology, 2001. **120**(6): p. 1356-62.
16. Karlen, P., et al., *Increased risk of cancer in ulcerative colitis: a population-based cohort study*. Am J Gastroenterol, 1999. **94**(4): p. 1047-52.
17. Greenstein, A.J., et al., *Cancer in universal and left-sided ulcerative colitis: factors determining risk*. Gastroenterology, 1979. **77**(2): p. 290-4.
18. Rutter, M.D., et al., *Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis*. Gastroenterology, 2006. **130**(4): p. 1030-8.
19. Jess, T., C. Rungoe, and L. Peyrin-Biroulet, *Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2012. **10**(6): p. 639-45.
20. Rubin, D.T., et al., *Inflammation is an independent risk factor for colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis: a case-control study*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2013. **11**(12): p. 1601-8 e1-4.
21. Heuschen, U.A., et al., *Backwash ileitis is strongly associated with colorectal carcinoma in ulcerative colitis*. Gastroenterology, 2001. **120**(4): p. 841-7.
22. Rutter, M.D., et al., *Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: endoscopic appearances help predict cancer risk*. Gut, 2004. **53**(12): p. 1813-6.
23. Velayos, F.S., et al., *Predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis: A case-control study*. Gastroenterology, 2006. **130**(7): p. 1941-9.
24. Subramanian, V., et al., *Meta-analysis: the diagnostic yield of chromoendoscopy for detecting dysplasia in patients with colonic inflammatory bowel disease*. Aliment Pharmacol Ther, 2011. **33**(3): p. 304-12.
25. Iannone, A., et al., *Chromoendoscopy for Surveillance in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: A Systematic Review of Randomized Trials*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2016.
26. Dekker, E., et al., *Narrow-band imaging compared with conventional colonoscopy for the detection of dysplasia in patients with longstanding ulcerative colitis*. Endoscopy, 2007. **39**(3): p. 216-21.

27. Kiesslich, R., et al., *Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis*. *Gastroenterology*, 2003. **124**(4): p. 880-8.
28. van den Broek, F.J., et al., *Random biopsies taken during colonoscopic surveillance of patients with longstanding ulcerative colitis: low yield and absence of clinical consequences*. *Am J Gastroenterol*, 2014. **109**(5): p. 715-22.
29. Moussata, D., et al., *Are random biopsies still useful for the detection of neoplasia in patients with IBD undergoing surveillance colonoscopy with chromoendoscopy?* *Gut*, 2017.
30. Laine, L., et al., *SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease*. *Gastroenterology*, 2015. **148**(3): p. 639-651 e28.
31. Riddell, R.H., et al., *Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications*. *Hum Pathol*, 1983. **14**(11): p. 931-68.
32. KVASt-dokumentet, K.i.a.k.o.e.k.l.a.k., http://www3.svls.se/sektioner/pa/Colon_rectum_7b.pdf. 2014.
33. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc*, 2003. **58**(6 Suppl): p. S3-43.
34. Connell, W.R., et al., *Factors affecting the outcome of endoscopic surveillance for cancer in ulcerative colitis*. *Gastroenterology*, 1994. **107**(4): p. 934-44.
35. Wanders, L.K., et al., *Cancer risk after resection of polypoid dysplasia in patients with longstanding ulcerative colitis: a meta-analysis*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014. **12**(5): p. 756-64.
36. Björk, J., et al., *Endoskopisk uppföljning efter kolorektal polypektomi*. Nationell riktlinje, 2016. http://www.svenskgastroenterologi.se/sites/default/files/Riktlinjer_polypborttagning_SG_F_Final_161107.pdf.
37. KVASt-dokumentet, 2014. http://www.svfp.se/foreningar/uploads/L15178/kvast/gastro/Kolon_och_rektum_201404_07_gk.pdf.
38. Gumaste, V., D.B. Sachar, and A.J. Greenstein, *Benign and malignant colorectal strictures in ulcerative colitis*. *Gut*, 1992. **33**(7): p. 938-41.
39. Reiser, J.R., et al., *Adenocarcinoma in strictures of ulcerative colitis without antecedent dysplasia by colonoscopy*. *Am J Gastroenterol*, 1994. **89**(1): p. 119-22.
40. Kaiser, A.M., *Discussion of "Backwash ileitis is strongly associated with colorectal carcinoma in ulcerative colitis"*. *Gastroenterology*, 2002. **122**(1): p. 245-6.
41. Filipe, M.I., M.R. Edwards, and M. Ehsanullah, *A prospective study of dysplasia and carcinoma in the rectal biopsies and rectal stump of eight patients following ileorectal anastomosis in ulcerative colitis*. *Histopathology*, 1985. **9**(11): p. 1139-53.
42. Lutgens, M.W., et al., *Risk factors for rectal stump cancer in inflammatory bowel disease*. *Dis Colon Rectum*, 2012. **55**(2): p. 191-6.
43. Oakley, J.R., et al., *The fate of the rectal stump after subtotal colectomy for ulcerative colitis*. *Dis Colon Rectum*, 1985. **28**(6): p. 394-6.
44. Veress, B., et al., *Long-term histomorphological surveillance of the pelvic ileal pouch: dysplasia develops in a subgroup of patients*. *Gastroenterology*, 1995. **109**(4): p. 1090-7.
45. Block, M., et al., *Neoplasia in the colorectal specimens of patients with ulcerative colitis and ileal pouch-anal anastomosis - need for routine surveillance?* *Scand J Gastroenterol*, 2015. **50**(5): p. 528-35.
46. Baron, J.A., et al., *A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas*. *N Engl J Med*, 2003. **348**(10): p. 891-9.
47. Steinbach, G., et al., *The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis*. *N Engl J Med*, 2000. **342**(26): p. 1946-52.
48. Pinczowski, D., et al., *Risk factors for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a case-control study*. *Gastroenterology*, 1994. **107**(1): p. 117-20.

49. Velayos, F.S., J.P. Terdiman, and J.M. Walsh, *Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies*. Am J Gastroenterol, 2005. **100**(6): p. 1345-53.
50. Bonovas, S., et al., *Systematic review with meta-analysis: use of 5-aminosalicylates and risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease*. Aliment Pharmacol Ther, 2017. **45**(9): p. 1179-1192.
51. Jess, T., et al., *Thiopurines and risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2014. **12**(11): p. 1793-1800 e1.
52. Hansen, J.D., et al., *Ursodiol and colorectal cancer or dysplasia risk in primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: a meta-analysis*. Dig Dis Sci, 2013. **58**(11): p. 3079-87.
53. Selvaggi, F., et al., *Systematic review of cuff and pouch cancer in patients with ileal pelvic pouch for ulcerative colitis*. Inflamm Bowel Dis, 2014. **20**(7): p. 1296-308.
54. Abdalla, M., et al., *Risk of Rectal Cancer After Colectomy for Patients With Ulcerative Colitis: A National Cohort Study*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2016.
55. Derikx, L.A., et al., *Prior colorectal neoplasia is associated with increased risk of ileoanal pouch neoplasia in patients with inflammatory bowel disease*. Gastroenterology, 2014. **146**(1): p. 119-28 e1.
56. Derikx, L.A., et al., *Risk of Neoplasia After Colectomy in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2016. **14**(6): p. 798-806 e20.
57. Lovegrove, R.E., et al., *A comparison of hand-sewn versus stapled ileal pouch anal anastomosis (IPAA) following proctocolectomy: a meta-analysis of 4183 patients*. Ann Surg, 2006. **244**(1): p. 18-26.
58. Kirat, H.T., et al., *Comparison of outcomes after hand-sewn versus stapled ileal pouch-anal anastomosis in 3,109 patients*. Surgery, 2009. **146**(4): p. 723-9; discussion 729-30.
59. Lindberg, J., et al., *Surgery for neoplastic changes in ulcerative colitis--can limited resection be justified? Outcome for patients who underwent limited surgery*. Colorectal Dis, 2006. **8**(7): p. 551-6.
60. Andersson, P., et al., *Ileorectal anastomosis in comparison with ileal pouch anal anastomosis in reconstructive surgery for ulcerative colitis--a single institution experience*. J Crohns Colitis, 2014. **8**(7): p. 582-9.
61. Uzzan, M., et al., *Autoimmune cytopenias associated with inflammatory bowel diseases: Insights from a multicenter retrospective cohort*. Dig Liver Dis, 2017. **49**(4): p. 397-404.
62. Block, M., et al., *Colectomy for patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis - what next?* J Crohns Colitis, 2014. **8**(5): p. 421-30.
63. Kennedy, E.D., et al., *Increased experience and surgical technique lead to improved outcome after ileal pouch-anal anastomosis: a population-based study*. Dis Colon Rectum, 2006. **49**(7): p. 958-65.
64. Burns, E.M., et al., *Volume analysis of outcome following restorative proctocolectomy*. Br J Surg, 2011. **98**(3): p. 408-17.
65. Raval, M.J., et al., *Improved outcome due to increased experience and individualized management of leaks after ileal pouch-anal anastomosis*. Ann Surg, 2007. **246**(5): p. 763-70.