

Kolorektales Karzinom: Screening und Surveillance bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen – Konsensus der Arbeitsgruppe für chronisch entzündliche Darmerkrankungen der ÖGGH

Colorectal Cancer: Screening and Surveillance in Inflammatory Bowel Diseases – Consensus of the Working Group for Inflammatory Bowel Diseases of the Austrian Society of Gastroenterology and Hepatology

Autoren

S. Angelberger¹, C. Campreggher^{1,2}, H. Fuchssteiner³, C. Gasche^{1,2}, H.-P. Gröchenig⁴, T. Haas⁵, L. Kazemi-Shirazi¹, A. Mayer⁶, W. Miehsler⁷, R. Platzer⁸, W. Reinisch¹, P. Steiner⁹, H. Tilg¹⁰, W. Tillinger¹¹, H. Vogelsang¹, G. Novacek¹

Institute

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

Schlüsselwörter

- chronisch entzündliche Darmerkrankung
- Colitis ulcerosa
- Morbus Crohn
- kolorektales Karzinom
- Surveillance

Key words

- chronic inflammatory bowel disease
- ulcerative colitis
- Crohn's disease
- colorectal cancer
- surveillance

eingereicht 19.1.2013

akzeptiert 13.3.2013

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1335252>
 Z Gastroenterol 2013; 51: 450–457 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · ISSN 0044-2771

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Gottfried Novacek
 Innere Medizin III, Klinische Abt. für Gastroenterologie und Hepatologie, Medizinische Universität Wien
 Währinger Gürtel 18–20
 1090 Wien
 Österreich
gottfried.novacek@meduniwien.ac.at

Zusammenfassung

Patienten mit Colitis ulcerosa und Morbus Crohn des Kolons haben in Abhängigkeit von Krankheitsdauer, Krankheitsausdehnung, entzündlicher Aktivität und dem evtl. Vorliegen weiterer Risikofaktoren ein erhöhtes Risiko für ein kolorektales Karzinom (KRK). Ziel ist es daher, dieses Risiko möglichst gering zu halten bzw. frühzeitig dysplastische und maligne Veränderungen zu erkennen. Die Arbeitsgruppe für chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH) erarbeitete Konsensus-Statements zu folgenden Themen: Risiko für ein kolorektales Karzinom, Screening und Surveillance, Durchführung einer Surveillance-Koloskopie, Dysplasie und ihr Management sowie Chemoprävention. Der Konsens soll das Bewusstsein über das erhöhte Risiko für KRK bei CED stärken und das standardisierte Vorgehen in Hinblick auf präventive Maßnahmen fördern.

Einleitung

Patienten mit Colitis ulcerosa (CU) und Morbus Crohn (MC) des Kolons haben, verglichen zu der Normalbevölkerung, ein merklich erhöhtes Risiko, im Laufe ihres Leben an einem kolorektalen Karzinom (KRK) zu erkranken [1]. Dieser Zusammenhang wurde erstmals 1925 für Patienten mit Colitis ulcerosa und 1948 auch für Morbus Crohn beschrieben [2, 3]. Das kolorektales Karzinom ist die häufigste Neoplasie bei Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED) und ist für ca. 10–15% der Todesfälle von CED-Patienten verantwortlich. In den letzten Jahren ist eine Abnahme der Mortalität durch KRK bei Patienten mit CED zu verzeichnen [4, 5]. Grund dafür dürfte neben der verbesserten onkologischen Therapie auch die zunehmende Implementierung von Surveillance-Koloskopien in das Management von CED-Patienten und die damit verbundene Früherkennung von Dysplasien bzw. Karzinomen sein [6].

Abstract

Patients with ulcerative colitis and Crohn's colitis are at increased risk of colorectal cancer (CRC). This risk is dependent on the duration and extent of disease, inflammatory activity and possible additional risk factors. Thus, the aim is to reduce this risk and to detect dysplastic and malignant lesions at an early stage. The working group for Inflammatory Bowel Diseases (IBD) of the Austrian Society of Gastroenterology and Hepatology (ÖGGH) has developed consensus statements on the following topics: risk of colorectal cancer, screening and surveillance, procedure of surveillance colonoscopy, dysplasia and its management, and chemoprevention. This consensus is intended to increase awareness of the increased risk of CRC in IBD and to support a standardised approach in cancer prevention.

In den letzten Jahren wurden von verschiedenen internationalen Arbeitsgruppen Konsensusberichte über die Durchführung von Surveillance-Koloskopien und das Management von Dysplasien bei CED-Patienten verfasst [7–9]. Basierend auf den internationalen Richtlinien wurden durch Vertreter der Arbeitsgruppe CED der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH) aktualisierte Statements erarbeitet. Zur Erstellung des Konsensus wurden von SA und GN klinisch relevante Fragen betreffend KRK bei CED formuliert und die Teilnehmer des Konsensus zur Beantwortung dieser Fragen aufgefordert (Delphi-Prozess). Die Teilnehmer wurden in 5 Gruppen

unterteilt, deren Themen den Kapiteln des Dokuments entsprechen. Die Arbeitsgruppen führten eine systematische Literatursuche (Medline/Pubmed und Cochrane Database) durch und formulierten die Statements mit Graduierung des Evidenzlevels und des Empfehlungsgrads entsprechend dem Oxford Centre for Evidence Based Medicine (► **Tab. 1**). Diese Statements wurden von allen Arbeitsgruppen im Rahmen des Frühjahrstreffens im April 2012 präsentiert und über diese abgestimmt. Für jedes Statement war eine Zustimmung von mehr als 80% der Teilnehmer erforderlich. Die Kapitel wurden von den jeweiligen Arbeitsgruppen verfasst und anschließend von SA und GN zusammengestellt und überarbeitet. Das finale Dokument wurde von allen Koautoren akzeptiert.

Risiko für ein kolorektales Karzinom



Statement 1:

Patienten mit Colitis ulcerosa und Morbus Crohn mit Kolonbeteiligung haben ein erhöhtes KRK-Risiko [EL 1b, RG B].

Patienten mit CU haben 8–10 Jahre nach Krankheitsbeginn ein steigendes KRK-Risiko. Gemäß neueren Studien scheint dieses Risiko allerdings geringer zu sein, als in älteren Publikationen angenommen [10]. In einer großen populationsbasierten Kohortenstudie mit 600 CU-Patienten wurde eine kumulative Inzidenz für ein KRK von 2,5% nach 20 Erkrankungs Jahren, 7,6% nach 30 Jahren und 10,8% nach 40 Jahren beschrieben [11]. Insgesamt entwickelten in dieser Studie nur 5% der CU-Patienten ein KRK. Eine Metaanalyse von 8 Studien ergab schließlich ein 2,4-fach erhöhtes KRK-Risiko bei Patienten mit CU [12]. Im Gegensatz zu

den bisher vorliegenden Daten wurde in einer rezent publizierten dänischen Studie gezeigt, dass Patienten mit CU verglichen zur Normalbevölkerung generell kein höheres Risiko für ein KRK haben. Vielmehr sei ein erhöhtes KRK-Risiko auf ein bestimmtes CU-Kollektiv, wie z. B. Patienten mit einer zusätzlich vorliegenden primär sklerosierenden Cholangitis, beschränkt [13]. Demgemäß wurde spekuliert, dass neben insgesamt effizienteren medikamentösen Therapien auch der breitere Einsatz von 5-Aminosalizylsäure (5-ASA) durch deren mögliche chemopräventive Effekte für die Abnahme des KRK-Risiko verantwortlich sein könnten.

Bei MC ist die Situation etwas komplexer, da hier durch Kolonresektionen und alleinigen Dünndarmbefall das Risiko für ein KRK möglicherweise unterschätzt wird. Ekblom et al. zeigten, dass MC-Patienten mit alleinigem Ileumbefall kein erhöhtes, Patienten mit einem ileokolonischen bzw. kolonischen Befallsmuster jedoch ein 3,2- bzw. 5,6-fach erhöhtes relatives Risiko für ein KRK haben [14]. Zwei Metaanalysen erbrachten eine standardisierte Inzidenzrate von 2,5 (95% CI, 1,7–3,5) bzw. ein relatives Risiko von 4,5 (95% CI, 1,3–14,9) für ein KRK bei MC-Patienten mit Kolonbefall [15, 16].

Statement 2:

Krankheitsdauer, Krankheitsausdehnung, eine assoziierte primär sklerosierende Cholangitis und eine positive Familienanamnese für das sporadische KRK gelten als wichtigste Risikofaktoren [EL 1b, RG B]. Des Weiteren korrelieren sowohl der makroskopische als auch der histologische Entzündungsgrad mit dem Neoplasierisiko [EL 2b, RG B].

Bei MC könnte eine länger bestehende Fistulierung einen Risikofaktor für die lokale Entwicklung eines KRK und/oder eines Plattenepithelkarzinoms darstellen [EL 3b, RG B].

Tab. 1 Evidenz- und Empfehlungsgrade basierend auf dem Oxford Centre for Evidence Based Medicine¹.

Evidenzgrad	
1a	Systemischer Review mit Homogenität randomisierter kontrollierter Studien (RCT)
1b	Individuelle randomisierte, kontrollierte Studie (mit engem Konfidenzintervall)
2a	Systemischer Review von Kohortenstudien
2b	Kohortenstudien (inkl. RCT mit mäßigem Follow-up RCT; z. B. < 80 %)
2c	Outcome-Research-Studien
3a	Systemischer Review von Fallkontrollstudien
3b	Individuelle Fallkontrollstudie
4	Fallserien (einschließlich schlechter Kohorten- und Fallkontrollstudien)
5	Expertenmeinungen ohne explizite kritische Bewertung, physiologische Modelle, Vergleiche oder Grundsätze
Empfehlungsgrad	
A	Konsistente Grad-1-Studien
B	Konsistente Grad-2/3-Studien oder Extrapolationen von Grad-1-Studien
C	Grad-4-Studien oder Extrapolationen von Grad-2/3-Studien
D	Grad-5-Studien oder inkonsistente und inkonklusive Studien irgendeines Grades

¹ Quelle: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1205>.

Wie oben beschrieben, hängt das Risiko für ein KRK von der Dauer der Erkrankung ab und steigt sowohl für CU- als auch für MC-Patienten ca. 8–10 Jahre nach Krankheitsbeginn kontinuierlich leicht an [10, 16]. Allerdings zeigen andere Daten, dass bis zu 22% der CED-Patienten mit KRK dieses bereits vor dem bisher empfohlenen Surveillance-Beginn (8 Jahre bei extensiver Kolitis, 15 Jahre bei linksseitiger Kolitis) entwickelt haben [17]. Obwohl es bisher keine einheitliche Definition der Erkrankungsdauer gibt, besteht in der Arbeitsgruppe der Konsens, dass der Symptombeginn und nicht der Diagnosezeitpunkt als Startpunkt herangezogen werden soll. Ein jüngeres Alter bei der Diagnose wird nicht als ein unabhängiger Risikofaktor gesehen und somit sollten bei Kindern und Jugendlichen dieselben Richtlinien für Surveillance angewandt werden wie bei Erwachsenen [8].

Neben der Dauer der Erkrankung korreliert auch die Ausdehnung der Inflammation mit dem Risiko für ein KRK. Das Risiko für KRK ist am höchsten bei Patienten mit extensiver Kolitis, von mittlerem Risiko bei Patienten mit linksseitiger CU und nicht erhöht bei reiner Proktitis ulcerosa [7, 18]. Ob das Vorhandensein einer Backwash-Ileitis mit einem erhöhten KRK-Risiko einhergeht, wird kontrovers diskutiert [19, 20]. Bei MC-Patienten mit Befall von mehr als 1/3 des Kolons ist mit einem erhöhten KRK-Risiko zu rechnen [21]. Insgesamt ist hier aber zu betonen, dass nicht nur der makroskopische, sondern auch der histologische Entzündungsgrad mit dem Neoplasierisiko korreliert, sodass die maximale Ausdehnung der Erkrankung nach dem histologischen und

nicht nach dem makroskopischen Befall beurteilt werden sollte [22, 23]. Postinflammatorische Pseudopolypen werden als Marker für die Schwere der vorangegangenen Entzündung und somit auch als Risikofaktor für das KRK angesehen. Des Weiteren können Polypen missinterpretiert bzw. flache dysplastische Läsionen im Bereich der Pseudopolypen übersehen werden [24, 25]. Einer der härtesten Risikofaktoren für ein KRK ist das gleichzeitige Bestehen einer primär sklerosierenden Cholangitis. So haben Patienten mit CU und einer primär sklerosierenden Cholangitis ein ca. 4-fach erhöhtes Risiko, ein KRK zu entwickeln, gegenüber Patienten, die nur an CU leiden [26]. Dieses Risiko scheint nach einer Lebertransplantation noch weiter anzusteigen [27]. Bei einer positiven Familienanamnese für ein sporadisches KRK ist bei CED-Patienten mit einem 2-fach erhöhten Risiko zu rechnen. Ist bei erstgradig Verwandten die Diagnose eines KRK noch vor dem 50. Lebensjahr gestellt worden, verneunfacht sich sogar das Risiko für den verwandten CED-Patienten [28]. Patienten mit einem schweren anorektalen MC-Befall mit Fisteln und Stenosen scheinen ein erhöhtes Karzinomrisiko zu haben [29, 30]. In einer rezenter Studie wurde gezeigt, dass bei 4/7 Patienten, die an einem KRK erkrankt waren, das Karzinom im Bereich einer seit Jahren bestehenden Fistel auftrat [31]. Histologisch handelte es bei diesen Karzinomen um Adeno- bzw. Plattenepithelkarzinome, die wahrscheinlich aufgrund der verspäteten Diagnose, meist mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet waren [29].

Screening und Surveillance

Statement 3:

Bei CED-Patienten mit Risikofaktoren sollen Surveillance-Koloskopien durchgeführt werden [EL 3a, RG B].

Wie bereits eingangs erwähnt, haben Patienten mit einer länger bestehenden Kolitis ein erhöhtes Risiko, ein KRK zu entwickeln. Diese Tatsache suggeriert, dass ein entsprechendes Surveillance-Programm die Chance bieten könnte, eine solche Komplikation entweder zu verhindern oder früher zu erkennen, und sich dies somit günstig auf das Überleben auswirken könnte. Viele Fallberichte und mindestens drei fallkontrollierte Studien haben Hinweise für den klinischen Nutzen einer Surveillance-Koloskopie ergeben, wie z. B. die Früherkennung von KRK [32–34]. Die Wirksamkeit einer solchen Maßnahme wurde vor einigen Jahren allerdings in einer Cochrane-Analyse kritisch beleuchtet [6]. Als Endpunkt wurde Tod durch KRK gewählt. Letztlich standen nur 2 prospektive Untersuchungen zur Auswahl und damit konnte kein signifikanter Effekt gezeigt werden. Es ergab sich aber der Hinweis, dass KRK früher erkennbar waren und betroffene Patienten eine bessere Prognose hatten. Nach harten Evidence-based-Medicine-Kriterien ist damit nie gezeigt worden, dass Surveillance-Koloskopien Überlebensvorteile bieten. Randomisierte Studien wurden bisher nicht und werden wohl aus ethischen Gründen in dieser Indikation nie durchgeführt werden.

Statement 4:

6–8 Jahre nach Symptombeginn soll eine initiale Screening-Koloskopie bei CED-Patienten durchgeführt und das individuelle Patientenrisikoprofil beurteilt werden [EL 5, RG D]. Zur Beurteilung des Risikoprofils werden die im Erkrankungsverlauf maximale endoskopische und histologische Ausdehnung sowie das Vorhandensein von Risikofaktoren herangezogen [EL 2b, RG B].

Statement 5:

Surveillance-Koloskopien sollen bei Patienten mit niedrigem Risiko in 3- bis 4-jährigen Intervallen nach Screening-Koloskopie und bei Patienten mit hohem Risiko in 1- bis 2-jährigen Intervallen durchgeführt werden [EL 5, RG D]. Im Falle des Vorliegens einer primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) sollen ab dem Diagnosezeitpunkt der PSC – auch nach einer Lebertransplantation – jährliche Surveillance-Koloskopien erfolgen [EL 3a, RG B]. Besteht gemäß sämtlicher endoskopischer und histologischer Befunde ausschließlich eine Proktitis, ist die Durchführung eines Surveillance-Programms nicht erforderlich [EL 2a, RG B].

Die initiale Screening-Koloskopie dient der Erfassung der maximalen makroskopischen und mikroskopischen Ausdehnung einer CED. Bei dieser sollen mindestens zwei Biopsien pro Darmsegment entnommen werden. Diese Koloskopie erfolgt 6–8 Jahre nach Symptombeginn zur Risikostratifizierung. Bei bekannter extensiver Kolitis soll gleich 8 Jahre nach Symptombeginn mit einer Surveillance-Koloskopie begonnen werden, da das Risikoprofil durch den ausgedehnten Befall bekannt ist. Als Faktoren, die mit einem erhöhten Risiko behaftet sind, werden angesehen: extensive Kolitis, persistierende makroskopische/histologische Entzündung, lange Erkrankungsdauer (> 20 Jahre), positive Familienanamnese für ein KRK, multiple Pseudopolypen sowie Strikturen. Bei Vorliegen von 2 oder mehr der genannten Risikofaktoren besteht ein hohes Risiko. Von einem niedrigen Risiko wird bei Patienten mit maximal einem der genannten Risikofaktoren ausgegangen. Hinsichtlich der Intervalle von Surveillance-Koloskopien haben verschiedene Fachgesellschaften unterschiedliche Empfehlungen herausgegeben. Das Positionspapier der AGA (American Gastroenterological Association) sieht 1- bis 3-jährige Surveillance-Koloskopien vor, wobei Patienten mit hohem Risiko „öfter“ untersucht werden sollten [8]. Im ersten ECCO-Konsensus wurden Surveillance-Koloskopien alle 2 Jahre und ab dem 20. Erkrankungsjahr in jährlichen Abständen empfohlen. Im kürzlich publizierten Update werden 1- bis 2-jährige Abstände bei Hochrisikopatienten und 3- bis 4-jährige Abstände bei Patienten mit niedrigem Risiko empfohlen [7, 35]. Die British Society of Gastroenterology schlägt eine Stratifizierung in 3 Risikogruppen (niedrig – mittel – hoch) mit unterschiedlichen Intervallen vor, wobei Patienten mit einem niedrigen Risiko nur alle 5 Jahre koloskopiert werden sollen [36]. Die Empfehlungen von Untersuchungsintervallen stellen im Wesentlichen einen Kompromiss zwischen größtmöglicher Patientensicherheit, zumutbarer Belastung des Patienten und ökonomischen Aspekten dar. Unter solchen Gesichtspunkten soll 8 Jahre nach Symptombeginn mit der ersten Surveillance-Koloskopie begonnen werden. In weiterer Folge sollen Patienten mit niedrigem Risiko in 3- bis 4-jährigen Intervallen

len, Patienten mit hohem Risiko in 1- bis 2-jährigen Intervallen untersucht werden. Auch nach erfolgter (subtotaler) Kolektomie soll in regelmäßigen Intervallen das restliche Kolon bzw. der Pouch untersucht werden. Eine Sonderstellung nehmen Patienten mit PSC ein. Diese Patienten sollen jährlich koloskopiert werden, da sie nicht nur ein deutlich erhöhtes Karzinom-Risiko haben, sondern dieses auch früher auftritt [26, 37]. Im Gegensatz dazu ist es nicht erforderlich, Patienten mit einer reinen Proctitis ulcerosa und fehlenden Risikofaktoren zu überwachen. Für diese gelten die Richtlinien der Vorsorgekoloskopie der Normalbevölkerung.

Durchführung einer Surveillance-Koloskopie



Statement 6:

Die Surveillance-Koloskopie soll bei guter Darmvorbereitung und in klinischer Remission durchgeführt werden [EL 5, RG D]. Kann eine klinische Remission nicht in angemessener Zeit erreicht werden, soll die Surveillance-Koloskopie ohne weitere Verzögerung durchgeführt werden [EL5, RG D]. Chromoendoskopie mit gezielten Biopsien ist der Weißlichtendoskopie mit zufällig gewonnenen Biopsien bei der Surveillance von CED überlegen und stellt die Methode der Wahl dar [EL 1b, RG A]. Alternativ kann eine Weißlichtendoskopie mit gezielter Biopsie suspekter Läsionen sowie Quadrantenbiopsien alle 10 cm durchgeführt werden [EL 3a, RG B].

Eine gute Darmreinigung erleichtert das Auffinden von Polypen in Kolitis-freier Schleimhaut im Rahmen einer Vorsorge-Koloskopie bei Gesunden, sodass davon auszugehen ist, dass dies auch für die Detektion in entzündlich veränderter Schleimhaut gilt [38, 39]. Insbesondere für kontrastverstärkende Techniken wie die Chromoendoskopie ist eine ausgezeichnete Darmvorbereitung unabdingbar. Zusätzlich sollte angestrebt werden, dass sich die Patienten zum Zeitpunkt der Surveillance-Koloskopie in klinischer Remission befinden, da ansonsten die histologische Unterscheidung zwischen Dysplasie und Inflammation schwierig sein kann [40].

Eine Metaanalyse aus 6 kontrollierten Studien mit 1277 Patienten zeigte eine klare Überlegenheit der Chromoendoskopie gegenüber der konventionellen Weißlichtendoskopie im Hinblick auf die Detektionsrate dysplastischer Areale [41]. Die Detektionsrate steigt durch den Einsatz der Chromoendoskopie um 7% mit einer NNT von 14. Die Wahrscheinlichkeit, dysplastische Läsionen zu übersehen, sinkt durch den Einsatz der Chromoendoskopie um 40%. Bei flachen dysplastischen Läsionen steigert die Chromoendoskopie die Detektionsrate um 27%. Der höhere Aufwand der Chromoendoskopie führt zu einer mittleren Zunahme der Untersuchungsdauer von 11 min. In 3 Studien wurde Methylenblau als Farbstoff verwendet, in weiteren 3 Studien Indigocarmin. Angesichts des nicht auszuschließenden kanzerogenen Potenzials von Methylenblau sollte der Verwendung von Indigocarmin der Vorzug gegeben werden. Die Konzentration von Indigocarmin lag in den Studien zwischen 0,1% und 0,5%. Nach Erreichen des Zökums wird der Farbstoff mit einem Sprühkatheter in das jeweils zu untersuchende Segment eingebracht und das Segment beim Rückzug des Endoskops vollständig mit dem Farbstoff

benetzt. Nach kurzer Einwirkzeit wird der überschüssige Farbstoff abgesaugt und anschließend das Segment vollständig auf suspekte Läsionen untersucht. Suspekte Areale sollen des Weiteren anhand der krypten-architektonischen Klassifikation nach Kudo beurteilt werden. Läsionen mit einem Pit Pattern von Typ III – V, die hochverdächtig für eine vorliegende Neoplasie sind, müssen dabei einer histologischen Begutachtung zugeführt werden [42]. Eine weitere Metaanalyse, die dieselben Studien einschloss, zeigte für die Chromoendoskopie mit Indigocarmin eine Sensitivität von 93% und eine Spezifität von 91% [43].

Gezielte Biopsien von suspekten Arealen sollen aber immer, unabhängig ob Chromoendoskopie oder Weißlichtendoskopie eingesetzt wird, entnommen werden [44, 45]. Bei einer Surveillance-Koloskopie mittels Weißlicht sollen zusätzlich zu den gezielten Biopsien Quadrantenbiopsien alle 10 cm entnommen werden [46]. In bisherigen Studien zu Narrow Band Imaging (NBI) konnte gegenüber der konventionellen Endoskopie kein eindeutiger zusätzlicher Nutzen gezeigt werden [47–49]. Bezüglich des möglichen Nutzens der Autofluorescence Colonoscopy (AFI) existiert derzeit nur eine Studie [50]. Diese Technologie ist aber bisher nur sehr begrenzt verfügbar. Zu Fuji Intelligent Chromo Endoscopy (FICE) existiert keine Studie hinsichtlich der Detektion von Dysplasien bei CED. In Summe können technische Hilfsmittel wie NBI, FICE oder AFI die Chromoendoskopie nicht ersetzen.

Dysplasie und ihr Management



Dysplasien stellen Veränderungen der Zellmorphologie dar, die mit einem deutlich erhöhten Risiko für das Entstehen eines KRRK einhergehen und in „low-grade“, „high-grade“ oder „indefinite for dysplasia“ unterteilt werden. Wird die Diagnose einer Dysplasie gestellt, so sollte diese aufgrund der hohen Interobserver-Varianz immer durch einen erfahrenen, unabhängigen zweiten Pathologen bestätigt werden [37, 51]. Bei Patienten mit CED können Dysplasien in flachen (endoskopisch nicht oder nur schwer sichtbaren) und erhabenen (endoskopisch deutlich sichtbaren) Läsionen auftreten. Erhabene Läsionen unterteilt man in „dysplasia-associated lesion or mass“ (DALM), zunehmend in der Literatur auch als „non-adenoma-like mass“ bezeichnet, und in „adenoma-like mass“ (ALM), abhängig von ihrer makroskopischen Erscheinung und endoskopischen Resektabilität [8].

DALM entstehen pathogenetisch auf dem Boden einer chronischen Entzündungsreaktion, sind einer vollständigen endoskopischen Resektion nicht zugänglich, gehen mit einem stark erhöhten Karzinomrisiko einher und sind auch häufig mit synchronen oder metachronen Neoplasien vergesellschaftet. ALM stellen gut umschriebene, endoskopisch resektable, sessile oder gestielte sporadische Adenome dar, die unabhängig von der zugrunde liegenden CED entstehen und auch nur ein gering erhöhtes Karzinomrisiko zeigen.

Statement 7:

Patienten mit bestätigter High-grade-Dysplasie in einer flachen Läsion sollen kolektomiert werden [EL 2a, RG B]. Im Falle einer Low-grade-Dysplasie in einer flachen Läsion soll in einem ausführlichen Gespräch die Therapieoption der Kolektomie mit dem Patienten diskutiert werden [EL 5, RG D].

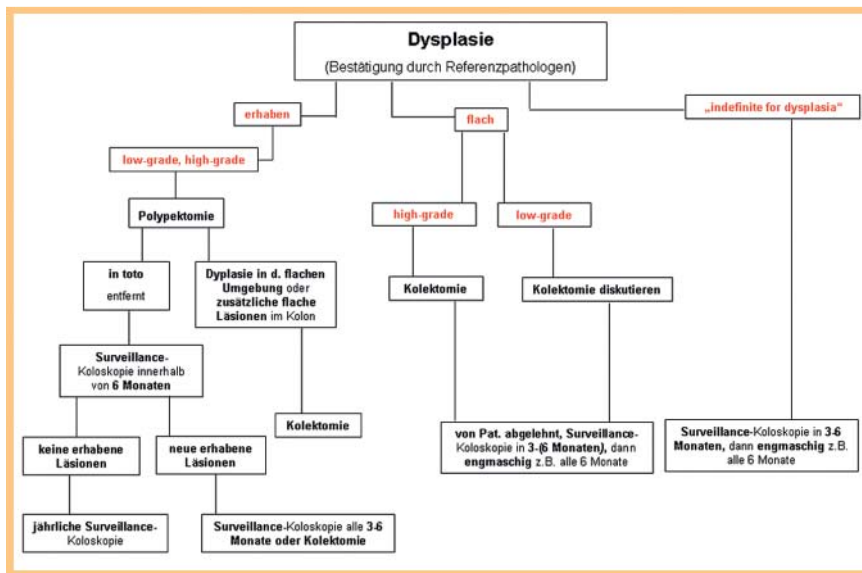


Abb. 1 Management von flachen und erhabenen dysplastischen Läsionen bei CED.

Bei bestehender High-grade-Dysplasie in einer flachen Läsion besteht bei ca. 42–67% der Patienten bereits ein synchrones KRK [11, 52, 53]. In dieser Situation wird daher in allen aktuellen Guidelines die klare Indikation zur Kolektomie gesehen [7, 8]. Laut neuesten Daten haben diese Patienten auch nach erfolgter Proktokolektomie und Pouchanlage ein erhöhtes Risiko für Dysplasien im Pouch [54]. Bei bestehender Low-grade-Dysplasie in einer flachen Läsion besteht eine kontroverste Datenlage im Hinblick auf die Progressionsrate zu High-grade-Dysplasie und Karzinom. Die Progressionsraten von Low-grade- zu High-grade-Dysplasie oder Karzinom werden zwischen 0–3% nach 10 Jahren bzw. 35–54% nach 5 Jahren angegeben, bei bis zu 20% der Patienten fand sich unmittelbar nach Diagnose einer Low-grade-Dysplasie bereits ein Karzinom im Kolektomiepräparat [8, 52, 55]. Eine Metaanalyse beschrieb ein 9-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines KRK bei Nachweis von Low-grade-Dysplasien [56]. Aufgrund der inkonsistenten Datenlage besteht derzeit keine generelle Indikation zur Kolektomie. Es sollte jedoch ein ausführliches Patientengespräch, am besten im Beisein des Chirurgen, geführt werden und die Therapieoption einer Kolektomie nach Abschätzung des individuellen Risikos und unter Einbeziehung zusätzlicher Risikofaktoren für ein KRK, wie z. B. PSC, positive Familienanamnese für ein KRK und chronisch-aktive Inflammation diskutiert werden [57]. Lehnt der Patient eine Kolektomie ab, ist ein intensiviertes Surveillance-Programm notwendig (☉ Abb. 1) [55].

Wird die Diagnose „indefinite for dysplasia“ gestellt, wird nach Bestätigung durch einen Referenzpathologen, eine Surveillance-Koloskopie innerhalb von 3–6 Monate empfohlen.

Statement 8:

Erhabene Läsionen mit Dysplasie sollen vollständig endoskopisch abgetragen werden. Eine engmaschige Überwachung ist jedoch im Anschluss dringend erforderlich [EL 2a, RG B]. Ist eine vollständige endoskopische Abtragung nicht möglich oder sind flache Läsionen mit Dysplasie im restlichen Kolon nachweisbar, wird eine Kolektomie empfohlen [EL 2a, RG B].

In den letzten Jahren haben sich die Richtlinien über das Management von erhabenen Läsionen mit Dysplasie, die innerhalb des bekannten Befallsmusters der Kolitis entstehen und makroskopisch sporadischen Adenomen ähneln, geändert und gleichen nun dem Vorgehen bei sporadischen Adenomen in der Normalbevölkerung [7, 8]. Demnach sollen erhabene Läsionen unabhängig von Dysplasiegrad und Lokalisation vollständig endoskopisch abgetragen werden. Zusätzlich müssen multiple Biopsien aus der flachen, unauffälligen Umgebung entnommen werden, um evtl. vorhandene dysplastische Veränderungen nachzuweisen [58]. Laut Literatur kommt es nach erfolgreicher Polypektomie in einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 4–7 Jahren bei ca. 50–63% der Patienten zu einem neuerlichen Auftreten von Polypen, ähnlich wie bei sporadischen Adenomen in der Normalbevölkerung [59–61]. Bei weniger als 3% der Patienten wurde in der Nachbeobachtung ein KRK diagnostiziert [59, 62, 63]. Um das Auftreten von neuerlichen Dysplasien rechtzeitig entdecken zu können, sind engmaschige Surveillance-Koloskopien erforderlich (☉ Abb. 1). Eine andere Situation im Management von erhabenen Läsionen mit Dysplasie ergibt sich bei Nachweis von Dysplasien in der benachbarten flachen Umgebung (typisch für DALM bzw. non-adenoma-like mass) oder bei zusätzlich flachen dysplastischen Läsionen im restlichen Kolon. Hier ist aufgrund der raschen Progression und dem erhöhten Risiko für ein metachrones und synchrones KRK eine Kolektomie indiziert [11].

Chemoprävention

Statement 9:

Die regelmäßige Einnahme von 5-ASA Präparaten ($\geq 1,2$ g/d Mesalazin) kann die Inzidenz des KRK bei CU reduzieren und wird besonders bei Risikopatienten empfohlen [EL 2a, RG B]. Grundsätzlich könnte jedes Medikament, das eine dauerhafte mukosale Heilung erwirkt, auch einen chemopräventiven Effekt haben [EL 5, RG D].

Das Risiko für ein KRK ist bei Patienten mit persistierender mukosaler Entzündung erhöht. Die langfristige Kontrolle der mukosalen Entzündung, entweder medikamentös oder chirurgisch, ist daher die wirksamste Maßnahme, um die Entstehung von entzündungsassoziierten KRK zu verhindern. Darüber hinaus gibt es epidemiologische und In-vitro-Untersuchungen, die einen chemopräventiven Effekt bestimmter Substanzen wie 5-ASA, Folsäure oder Ursodeoxycholsäure (UDCA) bei CED getestet haben [64, 65]. Insgesamt ist die Datenlage schlecht, da es – mit Ausnahme von UDCA bei Patienten mit CU und PSC – keine prospektiven, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien gibt.

Aminosalicylate können bei Patienten mit CU die Inzidenz des KRK, jedoch weniger belegt die Inzidenz von Dysplasie, reduzieren [66–68]. Eine regelmäßige Einnahme – wahrscheinlich zumindest über ein Jahr – von mindestens 1,2 g Mesalazin/d hat in diversen Studien einen chemopräventiven Effekt gezeigt [66, 69, 70]. Einschränkung muss festgehalten werden, dass in einzelnen Studien ein chemopräventiver Effekt nicht nachweisbar war [71–73]. Die Datenlage ist somit kontrovers. Während in einer Metaanalyse von klinischen Studien ein positiver Effekt nachgewiesen wurde, konnte dies bei populationsbasierten Studien nicht gezeigt werden [74]. Der Unterschied könnte durch einen Selektionsbias (Tertiäre Zentren) einerseits und durch fehlende Angaben über Krankheitsdauer, entzündliche Aktivität und Ausdehnung andererseits erklärt werden.

Immunmodulatoren, insbesondere Azathioprin und 6-Mercaptopurin, sind v. a. durch ihre antiinflammatorische Wirkung gekennzeichnet. Die Daten über eine potenzielle chemopräventive Wirkung sind jedoch kontrovers. Kürzlich konnte aber in einer großen niederländischen Studie gezeigt werden, dass die Einnahme von Thiopurinen (≥ 50 mg/d über ≥ 6 Monate) das Risiko für die Entstehung von High-grade-Dysplasien und Karzinomen signifikant reduzieren kann und in dieser Wirkung einer 5-ASA Therapie ($\geq 1,2$ g/d über ≥ 6 Monate) überlegen ist [75].

UDCA in niedriger Dosierung (9–15 mg/kgKG/d bzw. 2×500 mg/d) war mit einer Reduktion von Dysplasie oder KRK bei PSC-assoziiierter Kolitis verbunden [76–79]. Eine weitere Studie konnte zwar eine Mortalitätsreduktion, jedoch keinen Einfluss auf Dysplasie- oder KRK-Rate zeigen [80]. Hochdosis-UDCA (28–30 mg/kgKG/d) erhöhte sogar das Risiko für KRK bei Patienten mit PSC-assoziiierter Colitis [81]. Aufgrund dieser Datenlage wird derzeit die Gabe von UDCA bei Patienten mit CED und PSC als Chemoprävention für das KRK in der amerikanischen und europäischen Fachgesellschaft für Leberkrankungen (AASLD, EASL) kontrovers gesehen, sodass nach dem jetzigen Wissen keine eindeutige Empfehlung für eine chemopräventive Therapie mit UDCA gegeben werden kann [82, 83].

Für Kortikosteroide wurde zwar ein protektiver Effekt nachgewiesen, eine dauerhafte Anwendung ist jedoch aufgrund des Nutzen-Risiko-Verhältnisses nicht zu empfehlen [69].

Für COX-2-Inhibitoren, Folsäure, Calcium, Multivitamin-Präparaten und Statinen erlaubt die derzeitige Datenlage keine Empfehlung [84, 85]. Für Folsäure konnte ein Trend in Richtung Protektion, jedoch ohne statistische Signifikanz, gezeigt werden [86].

Institute

- 1 Medizinische Universität Wien, Innere Medizin III, Abt. für Gastroenterologie und Hepatologie, Wien, Österreich
- 2 Medizinische Universität Wien, Christian Doppler Labor für Molekulare Karzinom-Chemoprävention, Wien, Österreich
- 3 Krankenhaus der Elisabethinen Linz GmbH, Innere Medizin IV, Linz, Österreich
- 4 Krankenhaus Barmherzige Brüder Sankt Veit an der Glan, Innere Medizin, Sankt Veit an der Glan, Österreich
- 5 Salzburger Universitätsklinikum, Innere Medizin I, Salzburg, Österreich

- 6 Landesklinikum St. Pölten, Innere Medizin II, St. Pölten, Österreich
- 7 Krankenhaus Barmherzige Brüder, Innere Medizin Salzburg, Salzburg, Österreich
- 8 Landesklinikum Wiener Neustadt, Innere Medizin I, Wiener Neustadt, Österreich
- 9 Klinikum Wels, Innere Medizin I, Wels, Österreich
- 10 Medizinische Universität Innsbruck, Innere Medizin I, Innsbruck, Österreich
- 11 Hartmannspital, Innere Medizin, Wien, Österreich

Literatur

- 1 Herrinton LJ, Liu L, Levin TR et al. Incidence and mortality of colorectal adenocarcinoma in persons with inflammatory bowel disease from 1998 to 2010. *Gastroenterology* 2012; 143: 382–389
- 2 Crohn B, Rosenberg H. The sigmoidoscopic picture of chronic ulcerative colitis (non-specific). *Am J Med Sci* 1925; 170: 220–228
- 3 Warren S, Sommers S. Cicatrizing enteritis as a pathological entity. *Am J Pathol* 1948; 24: 475–501
- 4 Munkholm P. The incidence and prevalence of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 1–5
- 5 Söderlund S, Brandt L, Lapidus A et al. Decreasing time-trends of colorectal cancer in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2009; 136: 1561–1567
- 6 Collins PD, Mpofo C, Watson AJ et al. Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, CD000279
- 7 Biancone L, Michetti P, Travis S et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Special situations. *J Crohns Colitis* 2008; 2: 63–92
- 8 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: 746–774
- 9 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: 666–689
- 10 Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001; 48: 526–535
- 11 Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH et al. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2006; 130: 1030–1038
- 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: 639–645
- 13 Jess T, Simonsen J, Jørgensen KT et al. Decreasing risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease over 30 years. *Gastroenterology* 2012; 143: 375–381
- 14 Ekobom A, Helmick C, Zack M et al. Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *Lancet* 1990; 336: 357–359
- 15 Jess T, Gamborg M, Matzen P et al. Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2724–2729
- 16 Canavan C, Abrams KR, Mayberry J. Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1097–1104
- 17 Lutgens MW, Vleggaar FP, Schipper ME et al. High frequency of early colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gut* 2008; 57: 1246–1251
- 18 Ekobom A, Helmick C, Zack M et al. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med* 1990; 323: 1228–1233
- 19 Heuschen UA, Hinz U, Allemeyer EH et al. Backwash ileitis is strongly associated with colorectal carcinoma in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001; 120: 841–847
- 20 Haskell H, Andrews CW Jr, Reddy SI et al. Pathologic features and clinical significance of "backwash" ileitis in ulcerative colitis. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 1472–1481
- 21 Friedman S, Rubin PH, Bodian C et al. Screening and surveillance colonoscopy in chronic Crohn's colitis. *Gastroenterology* 2001; 120: 820–826
- 22 Rutter M, Saunders B, Wilkinson K et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2004; 126: 451–459
- 23 Gupta RB, Harpaz N, Itzkowitz S et al. Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a cohort study. *Gastroenterology* 2007; 133: 1099–1105 quiz 1340–1341

- 24 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: 1941–1949
- 25 Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH et al. Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: endoscopic appearances help predict cancer risk. *Gut* 2004; 53: 1813–1816
- 26 Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA et al. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 48–54
- 27 Jørgensen KK, Lindström L, Cvanarova M et al. Colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis undergoing liver transplantation: a Nordic multicenter study. *Scand J Gastroenterol* 2012; 45: 1021–1029
- 28 Askling J, Dickman PW, Karlén P et al. Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2001; 120: 1356–1362
- 29 Ky A, Sohn N, Weinstein MA et al. Carcinoma arising in anorectal fistulas of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 992–996
- 30 Connell WR, Sheffield JP, Kamm MA et al. Lower gastrointestinal malignancy in Crohn's disease. *Gut* 1994; 35: 347–352
- 31 Sobala A, Herbst F, Novacek G et al. Colorectal carcinoma and preceding fistula in Crohn's disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2010; 4: 189–193
- 32 Karlen P, Kornfeld D, Brostrom O et al. Is colonoscopic surveillance reducing colorectal cancer mortality in ulcerative colitis? A population based case control study. *Gut* 1998; 42: 711–714
- 33 Lashner BA, Turner BC, Bostwick DG et al. Dysplasia and cancer complicating strictures in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1990; 35: 349–352
- 34 Choi PM, Nugent FW, Schoetz DJ et al. Colonoscopic surveillance reduces mortality from colorectal cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1993; 105: 418–424
- 35 Van Assche G et al. Second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Special situations. *Journal of Crohn's and Colitis* 2012, <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2012.09.005>
- 36 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: 666–689
- 37 Melville DM, Jass JR, Morson BC et al. Observer study of the grading of dysplasia in ulcerative colitis: comparison with clinical outcome. *Hum Pathol* 1989; 20: 1008–1014
- 38 Barclay RL, Vicari JJ, Doughty AS et al. Colonoscopic withdrawal times and adenoma detection during screening colonoscopy. *N Engl J Med* 2006; 335: 2533–2541
- 39 Thomas-Gibson S, Rogers P, Cooper S et al. Judgement of the quality of bowel preparation at screening flexible sigmoidoscopy is associated with variability in adenoma detection rates. *Endoscopy* 2006; 38: 456–460
- 40 Eaden JA, Mayberry JF. Guidelines for screening and surveillance of asymptomatic colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2002; 51 (Suppl 5): V10–V12
- 41 Subramanian V, Mannath J, Ragunath K et al. Meta-analysis: the diagnostic yield of chromoendoscopy for detecting dysplasia in patients with colonic inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 304–312
- 42 Kudo S, Tamura S, Nakajima T et al. Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 8–14
- 43 Wu L, Li P, Wu J et al. The diagnostic accuracy of chromoendoscopy for dysplasia in ulcerative colitis: meta-analysis of six randomized controlled trials. *Colorectal Dis* 2010; 14: 416–420
- 44 Günther U, Kusch D, Heller F et al. Surveillance colonoscopy in patients with inflammatory bowel disease: comparison of random biopsy vs. targeted biopsy protocols. *Int J Colorectal Dis* 2011; 26: 667–672
- 45 Marion J, Waye J, Present D et al. Chromoendoscopy-Targeted Biopsies Are Superior to Standard Colonoscopic Surveillance for Detecting Dysplasia in Inflammatory Bowel Disease Patients: A Prospective Endoscopic Trial. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2342–2349
- 46 Rubin CE, Haggitt RC, Brumer GC et al. DNA aneuploidy in colonic biopsies predicts future development of dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992; 103: 1611–1620
- 47 Ignjatovic A, East J, Subramanian V et al. Narrow band imaging for detection of dysplasia in colitis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 885–890
- 48 Pellisé M, López-Cerón M, Rodríguez de Miguel C et al. Narrow-band imaging as an alternative to chromoendoscopy for the detection of dysplasia in long-standing inflammatory bowel disease: a prospective, randomized, crossover study. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 840–848
- 49 Dekker E, van den Broek F, Reitsma J et al. Narrow-band imaging compared with conventional colonoscopy for the detection of dysplasia in patients with longstanding ulcerative colitis. *Endoscopy* 2007; 39: 216–221
- 50 Matsumoto T, Nakamura S, Moriyama T et al. Autofluorescence imaging colonoscopy for the detection of dysplastic lesions in ulcerative colitis: a pilot study. *Colorectal Dis* 2010; 12 (10): e291–e297
- 51 Odze RD, Goldblum J, Noffsinger A et al. Interobserver variability in the diagnosis of ulcerative colitis-associated dysplasia by telepathology. *Mod Pathol* 2002; 15: 379–386
- 52 Bernstein CN, Shanahan F, Weinstein WM. Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis? *Lancet* 1994; 343: 71–74
- 53 Connell WR, Lennard-Jones JE, William CB et al. Factors affecting the outcome of endoscopic surveillance for cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994; 107: 934–944
- 54 Kariv R, Remzi FH, Lian L et al. Preoperative colorectal neoplasia increases risk for pouch neoplasia in patients with restorative proctocolectomy. *Gastroenterology* 2010; 139: 806–812
- 55 Ullman TA, Croog T, Harpaz N et al. Progression of flat low-grade dysplasia to advanced neoplasia in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; 125: 1311–1319
- 56 Thomas T, Abrams KA, Robinson RJ et al. Cancer risk of low-grade dysplasia in chronic ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutic* 2007; 25: 657–668
- 57 Itzkowitz SH, Present DH. Consensus Conference: Colorectal cancer screening and surveillance in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 314–321
- 58 Friedman S, Odze RD, Farraye FA. Management of neoplastic polyps in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9: 260–266
- 59 Odze RD, Farraye FA, Hecht JL et al. Long-term follow-up after polypectomy treatment for adenoma-like dysplastic lesions in ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 534–541
- 60 Rubin PH, Friedman S, Harpaz N et al. Colonoscopic polypectomy in chronic colitis: conservative management after endoscopic resection of dysplastic polyps. *Gastroenterology* 1999; 117: 1295–1300
- 61 Engelsing M, Farraye FA, Odze RD. Polypectomy may be adequate treatment for adenoma-like dysplastic lesions in chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1999; 117: 1288–1294
- 62 Kisiel JB, Loftus EV, Harmsen WS et al. Outcome of sporadic adenomas and adenoma-like dysplasia in patients with ulcerative colitis undergoing polypectomy. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 226–235
- 63 Vieth M, Behrens H, Stolte M. Sporadic adenoma in ulcerative colitis: endoscopic resection is an adequate treatment. *Gut* 2006; 55: 1151–1155
- 64 Lyakhovich A, Gasche C. Systematic review: molecular chemoprevention of colorectal malignancy by mesalazine. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 202–209
- 65 Campregher C, Gasche C. Aminosalicylates. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 535–546
- 66 Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1345–1353
- 67 Moody GA, Jayanthi V, Probert CS et al. Long-term therapy with sulphasalazine protects against colorectal cancer in ulcerative colitis: a retrospective study of colorectal cancer risk and compliance with treatment in Leicestershire. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 1179–1183
- 68 Eaden J, Abrams K, Ekobom A et al. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 145–153
- 69 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: 1573–1578
- 70 Rubin DT, LoSavio A, Yadron N et al. Aminosalicylate therapy in the prevention of dysplasia and colorectal cancer in ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1346–1350
- 71 Jess T, Loftus EV Jr, Velayos FS et al. Risk factors for colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease: a nested case-control study from Copenhagen county, Denmark and Olmsted county, Minnesota. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 829–836

- 72 Bernstein CN, Nugent Z, Blanchard JF. 5-aminosalicylate is not chemoprophylactic for colorectal cancer in IBD: a population based study. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 731–736
- 73 Gupta RB, Harpaz N, Itzkowitz S et al. Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a cohort study. *Gastroenterology* 2007; 133: 1099–1105
- 74 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: 1298–1304
- 75 Van Schaik FDM, van Oijen MGH, Smeets HM et al. Thiopurines prevent advanced colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2012; 61: 235–240
- 76 Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 691–695
- 77 Pardi DS, Loftus EV Jr, Kremers WK et al. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2003; 124: 889–893
- 78 Sjoqvist U, Tribukait B, Ost A et al. Ursodeoxycholic acid treatment in IBD-patients with colorectal dysplasia and/or DNA-aneuploidy: a prospective, double-blind, randomized controlled pilot study. *Anticancer Res* 2004; 24: 3121–3127
- 79 Tung BY, Emond MJ, Haggitt RC et al. Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Ann Intern Med* 2001; 134: 89–95
- 80 Wolf JM, Rybicki LA, Lashner BA. The impact of ursodeoxycholic acid on cancer, dysplasia and mortality in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 783–788
- 81 Eaton JE, Silveira MG, Pardi DS et al. High-dose ursodeoxycholic acid is associated with the development of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1638–1645
- 82 Chapman R, Fevery J, Kalloo A et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010; 51: 660–678
- 83 European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009; 51: 237–267
- 84 Baars JE, Looman CW, Steyerberg EW et al. The risk of inflammatory bowel disease-related colorectal carcinoma is limited: results from a nationwide nested case-control study. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 319–328
- 85 Poynter JN, Gruber SB, Higgins PD et al. Statins and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2184–2192
- 86 Lashner BA, Provencher KS, Seidner DL et al. The effect of folic acid supplementation on the risk for cancer or dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1997; 112: 29–32