

## Koloskopioovervågning af patienter med kronisk inflammatorisk tarmsygdom (IBD) med henblik på udvikling af dysplasi og kolorektal cancer

### Forfattere og korrespondance

**Claus Aalykke (tovholder), Anders Neumann, Jakob W. Hendel, Lene Buhl Riis, Tine Jess, Anders Tøttrup**

Korrespondance:

Overlæge, ph.d. Claus Aalykke

Mavetarm Medicinsk sektion

Medicinsk afdeling M/FAM

OUH, Svendborg Sygehus

E-mail claus.aalykke@rsyd.dk

### Status

Første udkast:	10.7. 2013
Korrigeret udkast:	17.11. 2013
Endelig guideline:	28.8. 2014
Revideret:	23.12.2020
Guideline skal revideres	2024

### Afgrænsning af emnet

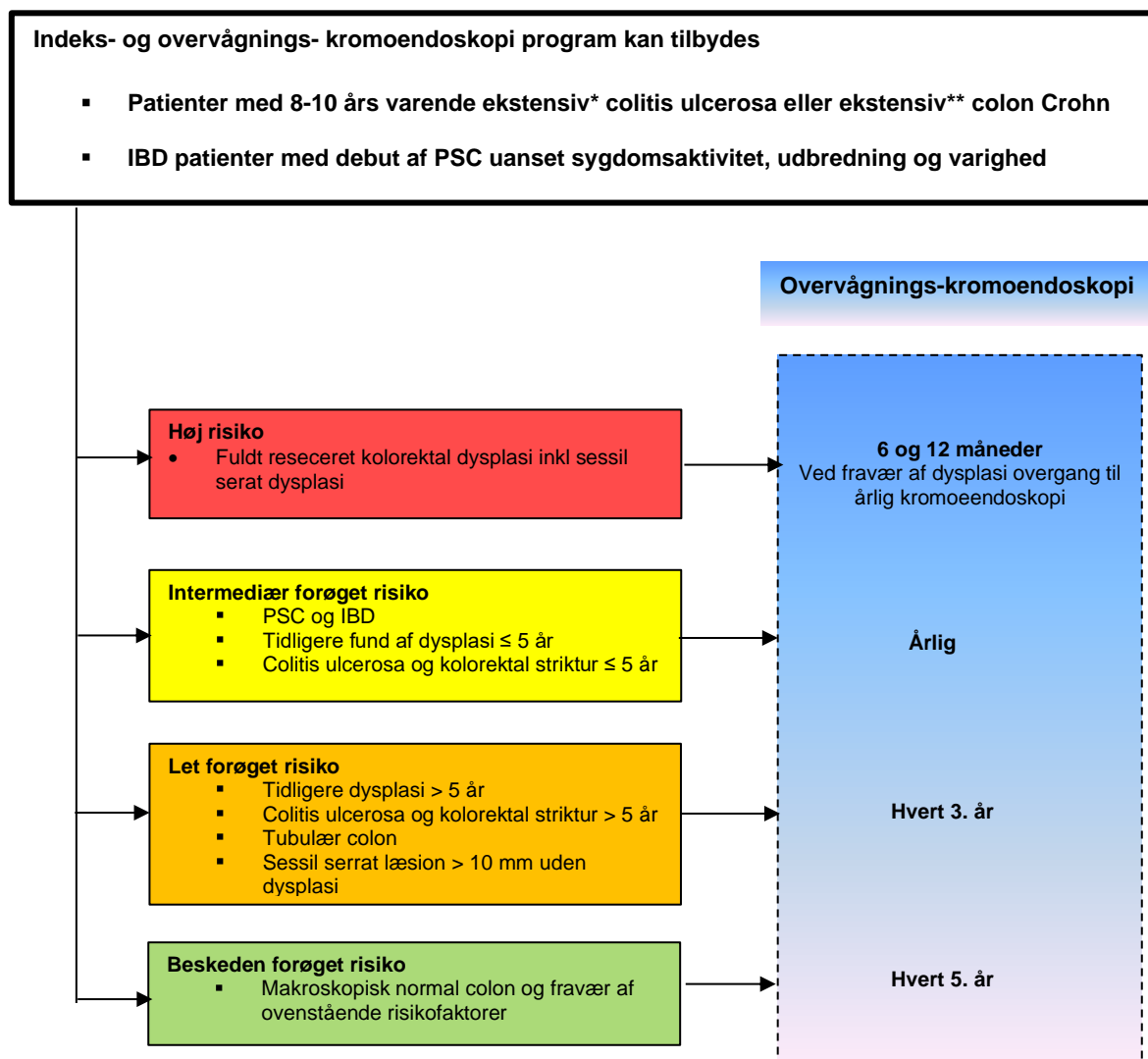
Denne vejledning omhandler koloskopioovervågning af patienter med colitis ulcerosa og Crohn´s sygdom med henblik på screening, diagnostik og behandling af kolorektal dysplasi og cancer

### Quick-guide

Værdien af koloskopioovervågning af IBD patienter for udvikling af dysplasi og KRC er ikke endeligt afklaret.

Det er vigtigt, at vurdere nytteværdien af en koloskopioovervågning, der ukritisk kan medføre unødvendig bekymring og koloskopi-relateret morbiditet.

IBD-patienter kan efter individuel vurdering indgå i overvågningsprogrammet efter nedenstående algoritme **figur 1**. DSGH-patientinformationen (**appendiks 1**) kan anvendes.



**Figur 1**

Risikostratificeret indeks og overvågnings- kromoendoskopi af IBD-patienter mhp dysplasi og KRC. I den individuelle risiko vurdering kan der evt tages hensyn til yderligere risikofaktorer:

- 1) Debut af IBD < 19 år
- 2) vedvarende makro- og/eller mikroskopisk inflammation
- 3) IBD patienter med førstegrads slægtninge < 50 år, formentligt primært patienter med colitis ulcerosa

For risikoestimer, se den emne opdeltede gennemgang i guidelinen.

Ekstensiv\* colitis ulcerosa klassificeres ved, at der i sygdomsforløbet er fundet makroskopisk eller mikroskopisk inflammation proksimalt for venstre fleksur.

Ekstensiv Crohn's sygdom\*\* klassificeres<sup>1</sup> ved, at der i sygdomsforløbet er fundet makroskopisk eller mikroskopisk inflammation i mindst 3 ud af 4 colon segmenter. Colon segmenterne defineres<sup>2</sup> ved 1) rectum, 2) colon sigmoideum og colon descendens. 3) colon transversum, 4) colon ascendens og caecum.

#### Valg af koloskopi modalitet

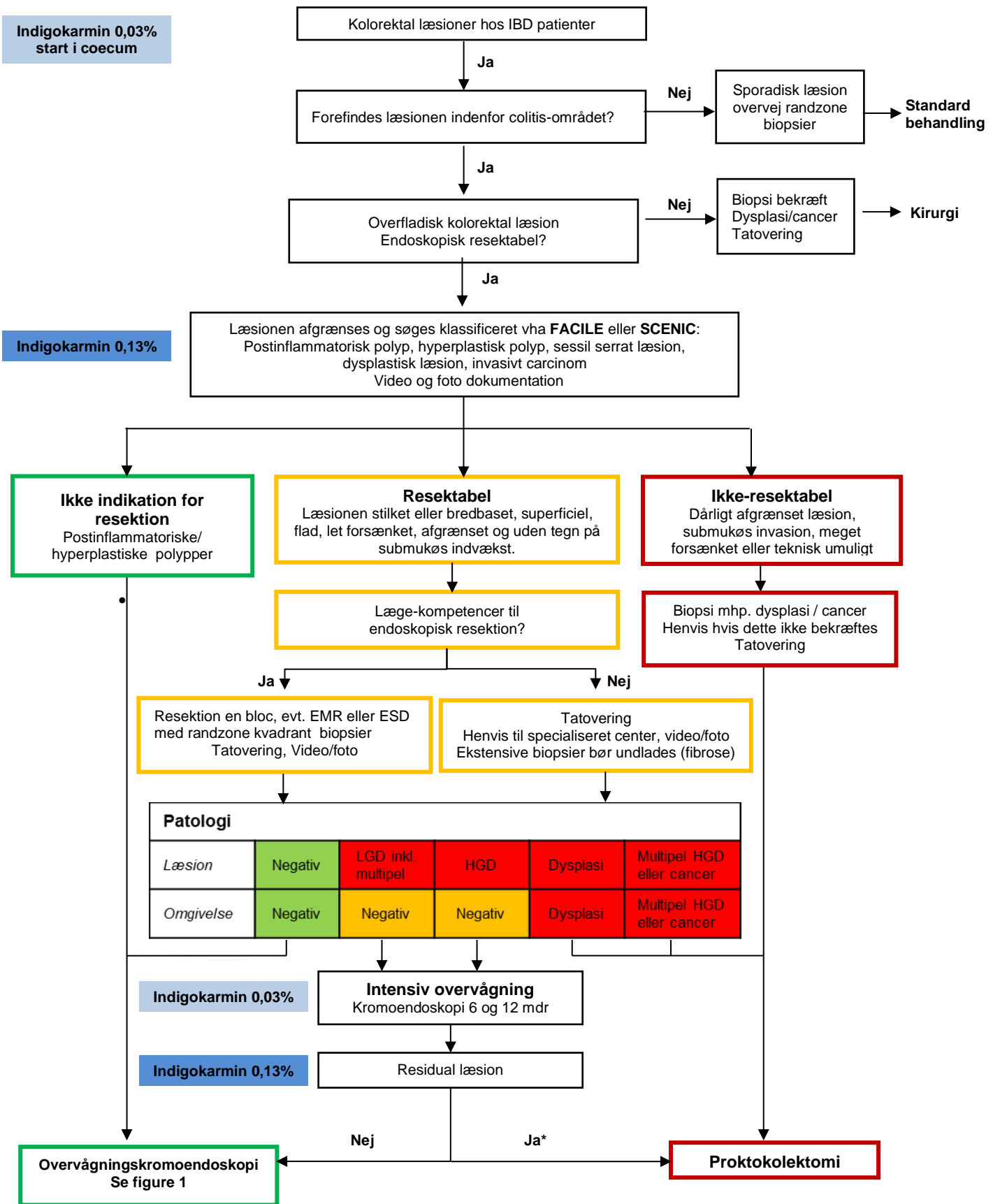
- High Definition (HD) kromoendoskopi med indigo carmin med målrettede biopsier er første valg
- Virtuel kromoendoskopi HD Narrow Band Imaging (NBI) med målrettede biopsier er andet valg
- HD- WLE hvidt lys koloskopi med 32 random biopsier er tredje valg, hvis første eller andet valgs modalitet ikke er implementeret.

#### Håndtering af kolorektale læsioner hos IBD patienter

- Den klinisk beslutningsalgoritme vedr. kromoendoskopi af kolorektale læsioner hos IBD patienter fremgår af figur 2

#### Procedurekodning af kromoendoskopi

Procedurekoden for kromoendoskopi er KUJF32 (uden biopsier) eller KUJF35 (med biopsier) med tillægskoden KZXU21



**Figur 2**  
Der tages ved kromoendoskopi målrettede biopsier af alle suspekterede læsioner, der ikke resekeres. Der kan derudover tages random biopsier (4 stk) for hvert colonsegment hos patienter med 1) tidligere kolorektal dysplasi, 2) PSC, 3) tubulær colon, eller 4) colonstriktur hos colitis ulcerosa patienter – samt ved brug af hvidt-lys-koloskopi. Ved fund af dysplasi i randombiopsier ("usynlig dysplasi") anbefales håndtering som anført i den emneopdelte gennemgang i denne guideline. Fornyet resektion\* kan overvejes ved små residual læsioner i stedet for proktokolektomi.

**Definitioner:**

AFI	Auto-Flourescence Imaging
DCE	Dye-based Chromoendoscopy (kromonendoskopi)
ECCO	European Crohn's and Colitis Organisation
Ekstensiv colitis ulcerosa	Inflammation proksimalt for venstre fleksur
Ekstensiv colon Crohn*	Inflammation af mindst 3 ud af 4 colon segmenter)
EMR	Endoskopisk mucosaresektion
ESD	Endoskopisk submucosal dissektion
ESGE	European Society of Gastrointestinal Endoscopy
FUSE	Full-spectrum endoscopy
IBD	Kronisk inflammatorisk tarmsygdom
iFOBT	Immunochemical fecal occult blood test
I-SCAN	Digital electronic chromoendoscopy
HD	High definition
HR (x-y)	Hazard ratio med 95% CI
HP	Hyperplastisk polyp
KRC	Kolorektal cancer
NBI	Narrow-band imaging
PIP	Postinflammatoriske polypper
PSC	Primær skleroserende cholangitis
RR (x-y)	Relativ risiko med 95% CI
SIR (x-y)	Standardiseret incidens ratio med 95% CI
SD	Standard definition
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
FACILE	Frankfurt Advanced Chromoendoscopic IBD Lesions
SCENIC	Surveillance for Colorectal Endoscopic Neoplasia Detection and Management in Inflammatory Bowel Disease Patients: International Consensus Recommendations
SSL	Sessil Serrat Læsion
Synkron cancer	En cancer (ikke metastase), der opdages < 6 måneder efter primær diagnose
Metakron cancer	En cancer der identificeres > 6 måneder efter primær diagnose.
UICC	Union for International Cancer Control
WLE	Almindeligt hvidt lys koloskopi
Usynlig dysplasi	Dysplasi i random -biopsier

## Evidensniveau (EL) og rekommandationsgrad (RG) af kliniske rekommandationer

Vurdering af evidensniveau (EL, 1-5) og rekommandationsgrad (RG, A-D) følger Center for Evidence Based Medicine, University of Oxford. (<https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>)

### Oversigt over kliniske rekommandationer

1. Koloskopi-overvågning af IBD patienter i kohorte studier synes at være associeret med en nedsat risiko for udvikling af KRC, KRC-relateret mortalitet og fund af tidlige stadier af KRC UICC stadium ≤ II (Duke A og B) (EL 2, RG B)

### Valg af billedforstærket koloskopi modalitet

2. Som første valg anbefales **HD kromoendoskopi med brug af indigo carmin** og målrettede biopsier (EL 2, RG B)
3. Som andet valg anbefales **virtuel kromoendoskopi HD Narrow Band Imaging (NBI)** og målrettede biopsier (EL 2, RG B)
4. Som tredje valg anbefales **HD- WLE hvidt lys koloskopi** med 32 random biopsier (EL2, RG B)

### Biopsi protokol

5. Rutinemæssige biopsier eller fjernelse af postinflammatoriske polypper anbefales ikke (EL 2, RG B)
6. Det anbefales ved kromoendoskopi at tage målrettede biopsier af alle suspekterede IBD læsioner, der ikke resekeres (EL 2, RG B)
7. Der tages randzone kvadrant-biopsier omkring resektionsstedet, (EL 2, RG B)
8. Der kan foruden målrettede biopsier også tages 32 random biopsier hos patienter med (EL 2, RG B)
  - 8.1. Tidligere kolorektal dysplasi
  - 8.2. PSC
  - 8.3. Tubulær colon
  - 8.4. Strikture hos patienter med colitis ulcerosa

### Indeks- og overvågnings- kromoendoskopi program

9. Det skitserede overvågningsprogram med risiko stratificeret koloskopi-overvågning i **figur 1** er ikke testet i et kontrolleret randomiseret studie. Det bygger på en kumuleret viden ud fra både prospektive og historiske kohorte undersøgelser (EL 5, RG D)

### Klinisk beslutningsalgoritme vedr kromoendoskopi af kolorektale læsioner hos IBD patienter.

10. Den kliniske beslutningsalgoritme i **Figur 2** er ikke testet i et kontrolleret randomiseret studie, men bygger på en kumuleret viden om håndtering af IBD associerede kolorektal dysplasi og cancer i prospektive og historiske kohorter (EL 5, RG D)

### Håndtering af endoskopiske læsioner

11. Læsioner beskrives makroskopisk med SCENIC eller FACILE klassifikationerne, med udgangspunkt i Paris klassifikationen af superficielle læsioner (EL 5, RG D)
12. Den endoskopiske læsion beskrives som endoskopisk resektabel eller ikke-resektabel (EL 5, RG D)
13. Rutinemæssig biopsi eller fjernelse af postinflammatoriske polypper (PIP) anbefales ikke, fordi de ikke har malignt potentiale (EL 5, RG D)
14. Nye velgennemførte studier tyder på, at PIP ikke er en risikofaktor for udvikling af dysplasi eller KRC og derfor ikke kræver øget overvågning (EL 2, RG 5)

### Behandling af dysplasi og KRC (EL 5, RG D)

15. Hvis læsionen vurderes resektabel, fjernes den endoskopisk
16. Der tages randzone kvadrant-biopsier fra den omkring liggende mucosa for at sikre, at alt væv er fjernet, og der anlægges evt. en tuschmarkering 3-5 cm analt for læsionen
17. Hvis endoskopøren ikke har kompetencerne til at fjerne læsionen, tuschmarkeres denne, og pt. henvises til specialiseret afdeling mhp. EMR eller ESD

**Usynlig dysplasi (EL 5, RG D)**

18. Påvises der ved random biopsier usynlig dysplasi anbefales fornyet HD kromoendoskopi med målrettede og random biopsier
19. Findes der herved en veldefineret synlig læsion, resekeres denne, foruden der undersøges for synkron dysplasi.
20. Findes der ingen synlig læsion kan patienter med usynlig monofokal LGD tilbydes kontrol-kromoendoskopi efter 6-12 måneder

**Proktokolektomi (EL 5, RG D)**

kan efter nøje individuel vurdering af den perioperative morbiditet og mortalitet tilbydes følgende patienter

21. Usynlig HGD eller multifokal LGD efter fornyet kontrol HD kromoendoskopi
22. Endoskopisk ikke-resektabel dysplastisk læsion
23. Residual læsion efter resektion
24. Dysplasi uanset grad fra randzone biopsier omkring resektionsstedet
25. Adenocarcinom

Ønsker pt ikke at blive kolektomeret, kan patientens evt tilbydes colon resektion eller fortsat kromoendoskopi overvågning med målrettede og random biopsier i henhold til **figur 1**.

**Særlige patientgrupper**

26. Efter risikostratificering kan patienter med efterladt rektumstump tilbydes kromoendoskopi-overvågning efter de samme retningslinje som anført i **figur 1** for patienter med colitis ulcerosa med bevaret colon (EL5, RG D)
  - Hos pt med samtidig PSC kan patienten tilbydes årlig kromoendoskopi
  - Hos øvrige patienter foretages en individuel risikovurdering, der afgør, hvor ofte patienten kan tilbydes kromoendoskopi
27. Rectumektomi bør overvejes hos patienter, som ikke ønsker anlæggelse af et ileoanalt reservoir (pouch) (EL 5, RG D)
28. Patienter med colitis ulcerosa og ileoanalt reservoir anbefales ikke rutinemæssig koloskopi-overvågning (EL 5, RG D)

**Litteratur søgningsmetode**

Litteratur søgning afsluttet 1.3.2020

Søgning i *PubMed* og *The Cochrane Library*

Søgeord: Inflammatory bowel diseases; Crohn's disease; ulcerative colitis; dysplasia; colorectal cancer; surveillance; guidelines; endoscopy; chromoendoscopy

**Emneopdelt gennemgang****Er risikoen for dysplasi og KRC forøget hos patienter med colitis ulcerosa?**

Flere undersøgelser har vist, at forekomsten af KRC er forøget hos patienter med colitis ulcerosa. Den relative risiko (RR) varierer fra land til land, og er mindre end oprindeligt antaget ud fra en omfattende metaanalyse<sup>3</sup> fra 2001, der inkluderede studier af varierende kvalitet lige fra kirurgiske opgørelser til populationsbaserede kohorte undersøgelser. I denne metaanalyse fandt man en kumuleret KRC efter 30 års sygdom på 18 %.

I en metaanalyse<sup>4</sup> fra 2012 baseret på populationsstudier fra bl.a. Danmark, Sverige og Canada fandt man en signifikant øget relativ risiko SIR 2,4 (2,1-2,7) for at udvikle KRC, imens den relative risiko hos patienter med ekstensiv colitis ulcerosa var næsten femdoblet SIR 4,8 (3,9-5,9).

I Lütgens et al<sup>5</sup> metanalyse fra 2013 var risikoen for KRC forøget hos patienter med colitis ulcerosa både i populationsstudier SIR 1,7 (1,03-2,4) og fra tertiære centre SIR 8,3 (5,9-10,7). Hos gruppen af patienter med ekstensiv colitis ulcerosa var risikoen for KRC forøget både i populationsstudierne SIR 6,9 (1,9-11,9) og i studierne fra de tertiære centre SIR 21,6 (15,0-31,0). Derimod var KRC risikoen ikke forøget hos patienter med venstresidig colitis ulcerosa i populationsstudierne SIR 1,7 (0,6-4,5).

I det franske CESAME studie,<sup>6</sup> hvor der deltog næsten 20.000 thiopurin-behandlede IBD-patienter havde 30% af patienterne colitis ulcerosa. Blandt patienter med både langvarig og ekstensiv colitis ulcerosa var der en femdoblet forøget risiko for KRC SIR 5,22 (2,39-9,91). Dette studie kan imidlertid kritiseres for ikke at være populationsbaseret og dermed behæftet med selektionsbias, idet patienter blev medtaget i varierende antal fra de mange deltagende klinikker herunder tertiære centre.

**Danske forhold**

Der er udført en række mindre regionale danske populationsbaserede studier. I den københavnske undersøgelse, var risikoen for KRC ikke øget SIR 1,05 (0,56-1,79)<sup>7</sup> mens der i undersøgelsen<sup>8</sup> fra Odense blev fundet en ikke-signifikant øget risiko for KRC SIR 1,67 (0,61-3,62). I den nordjyske IBD kohorte<sup>9</sup> var risikoen ikke forøget SIR 0,85 (0,48-1,41) Dog fandt man i undergruppen af patienter med ekstensiv colitis ulcerosa en ikke-signifikant forøget risiko for KRC SIR 1,85 (0,60-4,32). Det ikke-signifikante resultat kan ikke udelukkes at være behæftet med en type 2 fejl. Patienterne i disse regionale danske populationsbaserede studier indgår også i nedenstående nationale studie.

En stor dansk populationsbaseret undersøgelse af Jess et al<sup>10</sup> med data fra Landspatient- og Cancerregistret gennem en 30-årig periode (1977-2008) viste, at risikoen for udvikling af KRC hos IBD patienter ikke var forøget. En række risikofaktorer blev imidlertid identificeret:

- Hos patienter med tidlig debut (< 19 år) var risikoen betydeligt forøget RR 43,8 (27,2-70,7). Tidlig debut af IBD anses for en risikofaktor for udvikling af KRC men kan confunderes af lang sygdomsvarighed. I et svensk børneunge registerstudie<sup>11</sup> fandt man tilsvarende forhøjet relativ risiko. Imidlertid er den absolutte risiko lav, og eftersom cancer er sjældent i barndommen, kan få tilfælde give høje RR estimater
- Risikoen for KRC var lav det første år efter diagnosen blev stillet, men steg til samme niveau som baggrundsbefolkningen efter 8 års sygdom. Efter 13 års sygdom var der en 50% signifikant øget risiko i forhold til baggrundsbefolkningen for at udvikle KRC
- Hos patienter med UC og PSC var risikoen betydelig forhøjet RR 9,13 (4,52-18,5)

Sygdoms-udbredningen blev ikke kortlagt, hvorfor det var derfor ikke muligt at estimere risikoen i den subgruppe af patienter, der både havde langvarig og ekstensiv colitis ulcerosa, og som anses for at have den største risiko for at udvikle KRC.<sup>12</sup>

I 2020 har Olén et al<sup>13</sup> publiceret en skandinavisk populations-baseret kohorte undersøgelse med 32.919 danske og 63.528 svenske patienter med colitis ulcerosa i perioden 1969-2017, der sammen med 949.207 matchede kontrolpersoner blev fulgt til det primære endpoint død pga KRC og det sekundære endpoint: diagnostik af KRC.

De danske data blev indsamlet i perioden 1977-2011. I lighed med andre studier<sup>14</sup> observerede man et fald over tid i absolutte risiko for KRC sammenlignet med baggrunds populationen. Til trods for dette fandt man i den samlede analyse både en 59% signifikant øget risiko for at dø pga KRC og en 66% øget risiko for få KRC.

I Danmark havde patienter med colitis ulcerosa både en forøget relativ risiko for at dø af KRC HR 1,32 (1,12-1,56) og for at få KRC HR 1,3 (1,17-1,45).

I lighed med metaanalysen af Lutgens et al<sup>5</sup> var det kun patienter med ekstensiv colitis ulcerosa (både danske og svenske), der havde en øget risiko for både at få KRC HR 1,88 (1,72-2,07), og at dø pga KRC HR 1,93 (1,68-2,21). Denne sygdoms klassifikation bør imidlertid tages med forbehold, idet den ikke er lavet på baggrund af journal gennemgang.

Den absolutte risiko øgning blev i de sidste 5 år af follow up perioden (kun svenske data) estimeret at være ét ekstra dødsfald af KRC for hver 3041 UC patienter og ét nyttilkommet KRC tilfælde for hver 1058 UC patienter.

Den absolutte risiko er således meget beskedent for hele gruppen af patienter med colitis ulcerosa, hvilket understøtter at det kun er veldefinerede risikogrupper, man kan tilbyde endoskopisk overvågning.

### **Risikofaktorer hos colitis ulcerosa patienter > 8 års sygdomsvarighed eller debutåret af PSC**

I de fleste guidelines<sup>15-19</sup> tilbydes patienten først koloskopi-overvågning, når sygdomsvarigheden er mere end 8 år eller ét år efter PSC diagnosen stilles. I en subanalyse af de skandinaviske IBD patienter var risikoen signifikant øget for at dø af HR 1,87 (1,66-2,10) og få påvist KRC HR 1,81 (1,67-1,96).

Der blev ikke lavet en subanalyse af den gruppe af patienter, der både havde sygdomsvarighed mere end 8 år og ekstensiv colitis, og som er den subgruppe af IBD patienter, der tilbydes koloskopi overvågning i de fleste guidelines inklusiv den danske.<sup>20</sup>

### **Er risikoen for dysplasi og KRC forøget hos patienter med Crohn's sygdom?**

I Lútgens et al<sup>5</sup> metaanalyse var risikoen for KRC signifikant forøget hos patienter med Crohn's sygdom i både populationsstudierne SIR 1,7 (1,01-2,5) og studierne fra de tertiære centre SIR 4,4 (1,5-7,2). Blandt patienter med ekstensiv Crohn sygdom i colon var risikoen for KRC ikke forøget i populationsstudierne 1,7 (0,9-2,6)

I CESAME studiet<sup>6</sup> havde 60% af patienterne ekstensiv colon Crohn. Hos patienter med både langvarig og ekstensiv colon Crohn fandt man en forøget risiko SIR 9,04 (4,81-15,5) for at udvikle KRC. Igen må det understreges, at studiet kan være behæftet med betydelig selektionsbias.

### **Danske forhold**

I den nordjyske kohorte<sup>9</sup> fandt man en signifikant øget risiko for KRC hos mænd med colon Crohn SIR 2,43 (1,05-4,78) samt en ikke-signifikant øget risiko hos patienter med ekstensiv colon Crohn SIR 1,96 (0,72-4,28). Igen kan dette resultat være behæftet med en type 2 fejl.

Jess et al<sup>10</sup> fandt i den danske populations-baserede undersøgelse

- Ingen signifikant øget risiko hos patienter med tidlig debut af Crohn's sygdom (< 19 år) RR 2.35 (0.33-16.7).
- I den svenske børne/unge registerundersøgelse<sup>11</sup> var risikoen for KRC signifikant 6-fold forøget.
- I modsætning til patienter med colitis ulcerosa var sygdomsvarighed ikke en risikofaktor ved Crohns sygdom; heller ikke efter 20 års sygdomsvarighed.
- Der var kun én pt med PSC og Crohns sygdom, hvorfor der ikke kunne beregnes et meningsfyldt risikoestimat.

Olén et al<sup>21</sup> har i 2020 publiceret et skandinavisk populations-baseret kohorte undersøgelse af Crohn patienter. I perioden 1969-2017 blev i alt 47.035 CD patienter inkluderet, heraf 13.056 danske og 33.979 svenske patienter, der blev sammenlignet med 463.187 matchede kontrolpersoner. I den samlede analyse var der en henholdsvis 74% og 40% signifikant forøget risiko for at dø pga KRC og for at udvikle KRC. De danske Crohn patienter havde både en forøget relativ risiko for at dø af KRC HR 1,42 (1,08-1,86) og for at få KRC HR 1,39 (1,16-1,67).

Den absolutte risiko øgning blev estimeret i de sidste 5 år af follow up perioden (svenske data) med ét ekstra dødsfald pga KRC for hver 2.275 patienter, og ét nytillkommet KRC tilfælde for hver 9.593 CD patienter. Den absolutte risiko var således meget beskedent for hele gruppen af Crohn patienter, hvilket understøtter, at det kun er i de anførte risikogrupper, man kan tilbyde endoskopisk overvågning.

### Risikofaktorer hos Crohn patienter > 8 års sygdomsvarighed eller debutåret af PSC

For at studere risikofaktorerne hos de skandinaviske Crohn patienter, der ifølge guidelines.<sup>15-19</sup> kan tilbydes koloskopiovervågning, foretog man en subanalyse, af patienter med mindst 8 års sygdomsvarighed eller 1 år efter PSC diagnosen. Man fandt

- En signifikant øget relativ risiko for at dø af KRC HR 1,4 (1,16-1,68)
- En ikke signifikant øget relativ risiko for at få KRC HR 1,12 (0,98-1,28)
- Disposition til KRC var ikke risikofaktor hos Crohn patienterne.

I lighed med det skandinaviske kohortestudie af colitis ulcerosa patienter, blev der ikke lavet en subanalyse af den gruppe af patienter, der både havde sygdomsvarighed mere end 8 år og ekstensiv Crohn colitis.

### Andre risikofaktorer for udvikling af kolorektal cancer

#### Histologisk inflammation

Histologisk inflammation er associeret med øget risiko for at udvikle KRC. Gupta et al<sup>22</sup> fandt blandt patienter med ekstensiv colitis ulcerosa en 3 folds signifikant øget risiko for at udvikle KRC. I et case-kontrol studie,<sup>23</sup> fandt man, at mucosal healing nedsætter risikoen for udvikling af neoplas, foruden fund af en makroskopisk normal mucosa synes at nedsætte risikoen svarende til den baggrundsbefolkningen har.

#### Postinflammatoriske polypper (PIP)

PIP opstår i helingsfasen efter svær inflammation,<sup>24</sup> og har tidligere været anset for at være en risikofaktor for udvikling af KRC. <sup>23 25</sup> Nye data<sup>26</sup> tyder på, at PIP ikke øger risikoen for KRC. I kohorten fra St. Marks<sup>27</sup> var PIP heller ikke en signifikant risikofaktor for udvikling af KRC i modsætning til den såkaldte kumulerede inflammatoriske byrde. Rutinemæssige biopsier eller fjernelse af postinflammatoriske polypper anbefales således ikke.

#### Primær skleroserende cholangitis (PSC)

PSC er en selvstændig risikofaktor for KRC.<sup>4, 28</sup> I metanalysen af Soetikno et al<sup>28</sup> var risikoen 4-doblet hos patienter med colitis ulcerosa og PSC sammenlignet med patienter uden PSC OR 4,09 (2,89-5,76). Det kliniske forløb er ofte kendetegnet ved en subklinisk inflammation i højre side af colon, som kan have stået på i årevis, før diagnosen stilles, og kan være en medvirkende årsag til, at KRC tilsyneladende optræder tidligere i sygdomsforløbet end hos colitis ulcerosa patienter uden PSC.

Et dansk registerstudie<sup>29</sup> sammenlignede 257 patienter med IBD og PSC med 8231 IBD-patienter uden PSC diagnosticeret efter 1976. På diagnosetidspunktet havde 72 % colitis ulcerosa med en medianalder på 23 år. Risikoen for at udvikle KRC var mere end 20 gange forøget HR 21,4 (9,6-47,6). Den kumulerede risiko var 7 % og 9 % efter hhv. 10 og 20 års sygdom sammenlignet med 0,9 % i kontrolgruppen. I det svenske børne/ungeregisterstudie<sup>11</sup> med 9.404 IBD-patienter med debut < 18 år var risikoen for KRC 6-fold forøget hos patienter med samtidig PSC.

#### Familiær disposition

I Askling et al<sup>30</sup> populationsstudie med 19.876 svenske IBD patienter var risikoen for KRC fordoblet RR 2,5 (1,4-44), hos patienter med førstegrads slægtninge med KRC, men 9-doblet RR 9,2 (3,7-23) hvis førstegrads slægtningene var under 50 år. Den forøgede risiko var tilstede uanset IBD type og sygdoms udbredning.

I det svenske børne/unge registerstudie<sup>11</sup> havde kun patienter med colitis ulcerosa med første gradsslægtninge under 50 år med cancer en øget risiko for at få cancer. I de skandinaviske registerstudier<sup>13, 21</sup> var førstegrads slægtninge med KRC kun en risikofaktor hos patienter med colitis ulcerosa.

### Klassifikation og forekomst af dysplasi og kolorektal cancer hos IBD patienter

Dysplasi klassificeres som indefinite for dysplasi, low-grade dysplasi (LGD) eller high-grade dysplasi (HGD).<sup>31</sup> Prævalensen af neoplas ved kromoendoskopi hos IBD-patienter, anslåes at ligge imellem 6 % og 21 %.<sup>32-34</sup>

Der er stor interobservatør variation forbundet med at stille dysplasi diagnosen. Hvis der påvises dysplasi – herunder indefinite for dysplasi kan man i tvivlstilfælde bede om en second opinion fra anden patolog med gastroenterologisk ekspertise. I et hollandsk studie<sup>35</sup> fandt man at mindre erfarne IBD patologer har tendens til at overestimere dysplasigraden.



### Risikovurdering for udvikling af dysplasi og KRC hos patienter med colitis ulcerosa

Forekomsten af dysplasi og KRC er undersøgt i den største prospektive kohorte gennem 40 år af patienter med ekstensiv colitis ulcerosa fra det tertiære center St. Marks Hospital,<sup>36</sup> London. Frem til 2013 fik 1.375 patienter foretaget 8.650 koloskopier, hvoraf de 1.098 var kromoendoskopier.

### Forekomst af dysplasi og KRC hos patienter med langvarig ekstensiv colitis ulcerosa

#### Sporadiske adenomer

- 6,2% af patienterne udviklede sporadiske adenomer både indenfor og udenfor den inflammerede del af colon. Risikoen for at få KRC var uafhængig af lokaliseringen af adenomet

#### Indefinite for dysplasi

- Knap 4% udviklede Indefinite for dysplasi. Halvdelen af disse udviklede tiltagende neoplasi

#### Low Grade Dysplasi (LGD)

- 10,5 % udviklede LGD, og på denne indikation blev ca. hver 5 patient kolektomeret, hvor der hos hver 3 patient blev fundet en ikke-erkendt synkron KRC
  - Blandt de ikke-kolektomerede LGD patienter udviklede 15,9% KRC under overvågningen

#### High Grade Dysplasi (HGD)

- 3,5% udviklede HGD, uden forudgående påviselig LGD
- Hos patienter, der blev kolektomeret på indikationen HGD, fandt en ikke-erkendt synkron KRC hos halvdelen af patienterne
- 21,1% af patienterne med HGD, der ikke blev kolektomeret udviklede KRC

#### KRC

- 5% af patienterne udviklede KRC og blandt disse havde knap 40% en synkron cancer eller dysplasi et andet sted i colon.
- Koloskopiovervågede patienter havde signifikant færre KRC tilfælde i UICC stadium  $\geq$  III (Duke C), end patienter der fik påvist en interval cancer
- KRC incidensen var signifikant lavere hos patienter, der havde fået foretaget mindst en kromoendoskopi sammenlignet med ikke-koloskopiovervågede patienter.

### Kumuleret risiko for KRC hos IBD patienter

Tabel 1

St. Marks kohorte <sup>36</sup> (tertiært center)		Lütgens et al <sup>5</sup> metaanalyse		
UC patienter		IBD patienter		
		Populationsstudier	Et tertiært center <sup>37</sup>	Alle studier
Sygdomsvarighed	Risiko for KRC			
< 10 år	0,1 %	0,8 %	0,6 %	0,7 %
10-20 år	2,9 %	2,2 %	11,4 %	2,6 %
20-30 år	6,7 %	4,5 %	43,3 %	6,6 %
30-40 år	10 %			
40-50 år	13,6 %			

Efter den første dekade var der ingen signifikant ændring i St. Mark's kohortens årlige HR på 0,37 %, hvorfor overvågningen ikke blev intensiveret ved længere sygdomsvarighed. Disse risikoestimerer er i overensstemmelse med Lütgens et al<sup>5</sup> metaanalyse. I de danske data<sup>10</sup> var risikoen for KRC lav hos patienter med colitis ulcerosa i det første år efter diagnosen blev stillet, men den steg efter 8 års sygdom til samme niveau som ikke-IBD patienter. Efter 13 års sygdom var KRC-risikoen steget til 50 % i forhold til baggrundsbefolkningen omend med meget lave absolutte antal patienter.

### Sessile serrate læsioner

Sessile serrate læsioner (SSL) defineres som en læsion med serrate dilaterede krypter, inklusiv dilatation af basis af krypterne og anføres at være ansvarlig for i op til 20% af alle sporadiske coloncancer.<sup>38, 39</sup>

SSL er associeret med langvarig IBD<sup>40</sup>, og forekommer ofte i den højresidige colon, er ofte mere end 10 mm store, og fremtræder med Kudo pitt pattern II.<sup>41</sup>

SSL diagnosticeres ved kromoendoskopi, eller virtuel kromoendoskopi hos ca. 6% af koloskopiovervågede IBD patienter, men er påvist hos op til 11% af IBD patienterne.<sup>42</sup> Læsionen kan let overses pga deres flade morfologi, og fordi læsionen har samme farve som den omkringliggende mucosa, og har morfologiske kendetegn til fælles med hyperplastiske polypper (HP).<sup>43</sup> Ydermere er læsionen ofte dækket af mucus, som kun vanskeligt kan skylles væk.

### Håndtering af patienter med SSL hos IBD patienter

- SSL med dysplasi håndteres ligesom de andre dysplastiske læsioner (**Figur 1**)
- SSL uden dysplasi, der er større end 10 mm, tilbydes fornyet koloskopi efter 3 år

### Billedforstærkede endoskopi modaliteter til påvisning af dysplasi og KRC hos IBD patienter<sup>44</sup>

Dye-spray Chromoendoscopy (**DCE**) herefter benævnt **kromoendoskopi** blev første gang beskrevet for 15 år siden.<sup>32</sup> Brug af farvestoffer, der forstærker mucosa-topografien, tydeliggør læsionens afgræsning, fremhæver overfladerelieffet og øger kontrasten i forhold til baggrunden. En detaljeret gennemgang af udførelsen af kromoendoskopi er anført i Appendiks 5<sup>45 46</sup>. Der er efterfølgende udviklet en række virtuelle kromoendoskopier som Narrow-band imaging (**NBI**), **iSCAN** og Autofluorescence Imaging (**AFI**).

Imperatore et al<sup>47</sup> metaanalyse fra 2019 inkluderede 27 studier med 6167 IBD patienter, der anvendte billedforstærket endoskopi (**DCE, NBI, I-SCAN, AFI**) til påvisning af 2024 dysplastiske læsioner. Metaanalysen viste at

- Kromoendoskopi var signifikant bedre til at påvise dysplasi end både HD-WLE (5 studier) og SD-WLE (12 studier)
- Hverken NBI (4 studier) eller I-SCAN (1 studie)<sup>48</sup> påviste flere dysplasi læsioner end HD-WLE koloskop
- Bisschops et al<sup>49</sup> udførte et prospektivt randomiseret studie af HD- NBI vs.HD kromoendoskopi. Der var ingen signifikant forskel i detektionsraten af patienter med neoplasie ved NBI vs kromoendoskopi henhv.21,2% og 21,5% . Tilbagebetalingstiden var 7 min signifikant kortere ved brug af NBI.
- Metaanalysen<sup>47</sup> inkluderede foruden Bisschops et al<sup>49</sup> 2 andre NBI studier<sup>50 51</sup> og fandt ingen forskel i påvisning af dysplastiske læsioner ved HD kromoendoskopi (37%) vs HD NBI (28,4%).
- Iacucci et al<sup>48</sup> fandt i et single center og single investigator studie, at HD-WLE ikke var inferiort i forhold til kromoendoskopi eller I-SCAN.

Metaanalysens forfattere<sup>47</sup> konkluderer, at HD-NBI ikke er inferiort til kromoendoskopi, men at der bør gennemføres flere og større studier før virtuel kromoendoskopi får sin endelige plads i den kliniske praksis. Vælger man at implementere NBI, til overvågningskoloskopi anbefales det at endoskopøren gennemgår samme superviseret uddannelsesforløb ligesom ved kromoendoskopi (se appendiks 5) med fokus på diagnostik på de ikke-polypoide læsioner.

### Endoskopisk klassifikation

Aktuelt anvendes forskellige endoskopiske klassifikationssystemer til morfologi og karakterisering af IBD læsioner der omfatter Paris klassifikationen<sup>52</sup> (Appendiks 2) og SCENIC klassifikationen<sup>53</sup> (Appendiks 3).

I 2019 er der foreslået en ny endoskopisk klassifikation af colitis associeret neoplasie:<sup>44, 54</sup> *Frankfurt Advanced Chromoendoscopy IBD LEsions* (FACILE), (Appendiks 4), som er valideret og reproducerbar, og som anføres at være mere enkel end SCENIC nomenklaturen. FACILE består af 4 endoskopiske karakteristika:

- 1) type af læsion ifølge Paris klassifikation<sup>52</sup>
- 2) overflade udseende
- 3) vaskulært mønster
- 4) inflammation af læsionen

Klassifikationen kan prediktere om læsionen er en

- a) sessil serrat læsion
- b) postinflammatorisk polyp
- c) dysplastisk læsion
- d) cancer

Formålet med udvikling og validering af FACILE er bedre at kunne skelne colitis-associeret neoplasie fra ikke-neoplastiske læsioner uden brug af Kudo pit pattern,<sup>41</sup> der optimalt set kræver billedforstørrelse. Desuden kan selve farvningen af læsionen sløre Kudo pit pattern. I forbindelse med udvikling af FACILE gennemgik en række gastroenterologer et træningsprogram, hvorved accuracy steg fra 79 til 86 %. Til sammenligning fandt man ved valideringen af NBI International Colorectal Endoscopic (NICE) klassifikationen en accuracy på over 90%.<sup>55</sup>

### Målrattede og/eller random biopsier til diagnostik af synlig og usynlig kolorektal dysplasi

Imperatore et al,<sup>47</sup> fandt i sin metaanalyse (15 studier) at der blev fundet signifikant flere dysplastiske læsioner ved målrattede (17,3%) end ved random biopsier (0,33%). "Number needed to scope" med målrattede eller random biopsier er henhv. 6 patienter og 300 patienter.

I modsætning hertil fandt Wanatabe et al<sup>56</sup> hos patienter med langvarig colitis ulcerosa, ingen forskel på detektionsraten af dysplasi ved målrattede (11,4%) og random biopsier (9,3%) (P= 0,67). Til gengæld var tidsforbruget væsentligt mindre ved koloskopi med målrattede end med random biopsier henhv. 26,6 vs 41,7 minutter.

Moussata et al<sup>53</sup> tog prospektivt målrattede og random biopsier i forbindelse med kromoendoskopi af 1000 IBD patienter og påviste herved neoplasie hos 94 (9,4%).

- 89% af patienter med kolorektal dysplasi blev diagnosticeret enten ved målrattede biopsier eller fra resecerede læsioner, mens kun 8,5% af patienter, blev påvist ved random biopsier.
- 13% af patienter havde usynlig dysplasi, som blev påvist ved random biopsier. Dette svarer til en forekomst af usynlig dysplasi 1,2%, når der anvendes en biopsi protokol på 32 biopsier. Undersøgelsen fandt 3 risikofaktorer for at påvise usynlig dysplasi ved random biopsier
  - Tidligere kolorektal neoplasie

- Samtidig PSC
- Tubulær colon

Dette fund understøttes af to retrospektive studier.<sup>57, 58</sup> Den erfarne og trænede endoskopør vil således ved brug kromoendoskopi finde ca. 85% af de dysplastiske læsioner, medens de resterende ca. 15% er usynlige og kun kan påvises, hvis der tages random biopsier. Da sandsynligheden for at finde neoplasie ved random biopsier er nærmest lig 0 hos patienter, der ikke har haft tidl. dysplasi, samtidig PSC eller tubulær colon, bør biopsiprotokollen tilpasses herefter. Brugen af random biopsier alene til disse patientgrupper er ikke implementeret i nuværende guidelines<sup>15-19</sup> inklusiv den første danske guideline.<sup>20</sup>

I den seneste guideline fra 2019 ESGE<sup>59</sup> anbefales det at tage random biopsier hos patienter med ovennævnte risikofaktorer foruden også hos patienter med colitis ulcerosa der har fået påvist strikturer.

### Usynlig dysplasi

- Forekomsten af usynlig dysplasi i ældre studier er større, formentligt på grund af underdiagnosticering af diskrete flade/forsænkede læsioner ved brug af ældre koloskoper.
- ECCO<sup>15</sup> anbefaler ved fund af usynlig dysplasi en ekspert HD kontrol-kromoendoskopi for evt af finde en veldefineret synlig læsion, som kan resekeres, foruden der undersøges for synkron dysplasi.
- Hvis der ved kontrol-kromoendoskopien ikke kan påvises en synlig læsion
  - Kan patienter med usynlig HGD eller multifokal LGD<sup>60</sup> tilbydes kolektomi
  - Kan patienter med usynlig LGD tilbydes kontrol-kromoendoskopi efter 6-12 måneder

### Nytteværdien af koloskopi-overvågning

Der er ikke – og vil næppe blive – udført et randomiseret studie til endelig afklaring af, om koloskopi-overvågning af IBD patienter medfører mindre KRC-relateret morbiditet og mortalitet. I den seneste Cochrane metaanalyse<sup>61</sup> fra 2017 med 5 observationelle studier og 7.199 patienter nedsatte overvågningskoloskopi (ikke kromoendoskop) risikoen for at få KRC og dø af KRC. Evidensniveauet er imidlertid lavt. Fund af tidlige stadier af KRC kan være én af forklaringerne på en bedre overlevelse ved overvågningskoloskopi.

- I 3 ud af 5 studier var der en signifikant lavere forekomst af KRC (1,83 % hos koloskopi-overvågede versus 3,17 % hos ikke-overvågede).
- I 4 studier var der en signifikant lavere KRC relateret mortalitet hos koloskopi-overvågede versus ikke overvågede patienter (hhv. 8 % og 22 %).
- I 2 studier blev der fundet signifikant flere UICC stadium ≤ II (Duke A og B) cancer hos koloskopi-overvågede (hhv. 16 % og 8 %).
- **Number needed to scope for at finde en cancer hos IBD patienter i koloskopi-overvågning**  
Dette blev kortlagt i den første opgørelse<sup>62</sup> fra St. Marks, hvor man i løbet af 30 år ved 2627 koloskoper af 600 patienter fandt 30 tilfælde af KRC, hvoraf 14 blev fundet ved koloskopi-overvågning. *Number needed to scope* var 88 for at finde en cancer, mens antallet som skulle udføres for at finde en resektabel cancer var 188. Dette kan sammenlignes med "Fyn-undersøgelsen" – en screening af 31.000 raske personer på 45-75 år med Hæmocult og eventuelt efterfølgende koloskopi. I denne undersøgelse var *number needed to scope* 8 for at finde en cancer, og 10 for at finde en resektabel cancer.<sup>63</sup>

### Specielle patientpopulationer

#### Patienter med colitis ulcerosa, kolektomi og efterladt rectumstump

Efter kolektomi for colitis ulcerosa er der fortsat en risiko for udvikling af cancer i rectumstumpen.<sup>64-67</sup> Risikoen for cancer synes at stige med sygdomsvarigheden.<sup>66</sup>

- Patienter med efterladt rectumstump bør informeres om den formodede cancerrisiko, samt at overvågning ikke sikrer mod cancerudvikling.<sup>64</sup>
- Efter risikostratificering kan patienter med efterladt rektumstump tilbydes kromoendoskopi-overvågning efter de samme retningslinje som anført i **figur 1** for patienter med colitis ulcerosa med bevaret colon (EL5, RG D)
  - Hos pt med samtidig PSC kan patienten tilbydes årlig kromoendoskopi
  - Hos øvrige patienter foretages en individuel risikovurdering, der afgør, hvor ofte patienten kan tilbydes kromoendoskopi
  - Man bør overveje at foretage rectumektomi hos patienter, som ikke ønsker anlæggelse af ileoanalt reservoir.

#### Patienter med colitis ulcerosa og ileoanalt reservoir (pouch)

Der er beskrevet relativt få tilfælde af cancer i pouch og analkanal efter anlæggelse af ileoanalt reservoir.<sup>69, 70</sup> Præoperativ forekomst af cancer eller dysplasi er risikofaktorer for senere malignitet i pouchen.<sup>71</sup> Den sjældne forekomst af maligne forandringer berettiger ikke til rutinemæssig overvågning hos patienter med ileoanalt reservoir.

### Screening af 50-75 årige IBD patienter for tarmkræft

Personer i alderen 50-75 år tilbydes hvert 2. år screening for KRC med iFOBT (*immunochemical fecal occult blood test*), og er testen positiv tilbydes patienten en koloskopi. Borgere, der ved denne koloskopi ikke får påvist polypper eller tarmkræft sættes i en 8-årig karensperiode svarende til, at de næste 3 screeningsrunder springes over.<sup>72</sup> IBD patienter inviteres også til at deltage i dette tarmkræftscreeningsprogram.

**Anbefalinger til 50-75 årige IBD patienter vedrørende deltagelse i det nationale tarmkræftscreeningsprogram:**

- Det fremgår af deltagerinformationen, at IBD patienten skal kontakte sit mavetarm-medicinske ambulatorium og drøfte, hvorvidt de skal deltage i det nationale tarmkræftscreeningsprogram
- IBD patienter, som deltager i kromoendoskopi overvågningsprogrammet, kan anbefales at melde fra til tarmkræftscreeningen for at undgå unødige koloskopier. Dette gøres via [www.sundhed.dk](http://www.sundhed.dk).
- Patienter med aktiv IBD har hyppigt blod i afføringen, og testen vil derfor ofte blive falsk positiv for tarmkræft.
- Disse patienter anbefales at udsætte deres deltagelse i tarmkræftscreening, indtil tarmsygdommen er i ro.
- IBD patienter, som pga sygdomsaktivitet har fået foretaget en fuld koloskopi inden for det sidste år, anbefales også at melde fra til den næste runde af tarmkræftscreeningen. Dette betyder, at hvis IFOBT testen er positiv, vil patienten blive koloskoperet, maks. 3 år efter sidste koloskopi svarende til en karens periode på kun 3 år for IBD patienter mod den ellers vanlige 8 års karens periode.

**Patientinformation**

IBD-patienten, skal efter grundig information om at værdien af koloskopiovervågning af IBD patienter for udvikling af dysplasi og KRC ikke er endeligt afklaret, selv tage stilling til, om vedkommende ønsker at deltage i kromoendoskopi overvågningsprogrammet.

Udenlandske undersøgelser tyder på, at patienter overvurderer både risikoen for KRC, og effekten af overvågning.<sup>73, 74</sup> Der er udarbejdet en skriftlig patientinformation, som kan udleveres til de patienter, der tilbydes koloskopiovervågning (Appendiks 1).

## Appendiks 1



### Screening for tyktarmskræft hos patienter med kronisk tarmbetændelse (IBD): colitis ulcerosa og Crohn's sygdom i tyktarmen

Vi vil hermed gerne invitere dig til at deltage i et forebyggende overvågningsprogram vha en kikkertundersøgelse af tyktarmen (koloskopi), fordi vi skønner, du har en let øget risiko for at udvikle tyktarmskræft. Ved koloskopien er det muligt at opdage diskrete forstadier til tarmkræft, som kan fjernes i forbindelse med undersøgelsen eller ved en efterfølgende fornyet kikkertundersøgelse eller operation. Det skal dog understreges, at nytteværdien af denne overvågning ikke er endeligt afklaret.

Undersøgelsen vil typisk være en såkaldt kromoendoskopi, hvor der sprøjtes et ufarligt blåt farvestof (indigocarmin), henover slimhinden eller en virtuel kromoendoskopi, hvor farvningen sker elektronisk. Derved er det muligt at se ganske diskrete slimhindeforandringer, som kan indeholde celleforandringer. Forudsætningen for at gennemføre en sådan undersøgelse er, at tarmsygdommen om er i ro, og at din tyktarm er optimalt udtømt.

#### Hvilke patienter med kronisk tarmbetændelse tilbydes screening for tarmkræft?

Kræft i tyktarmen er en af de mest almindelige kræftformer, som hvert år rammer ca. 1 ud af 1000 danskere. Hvis du hører til en af de nedenstående grupper, er din risiko for tarmkræft let øget i forhold til personer uden kronisk tarmbetændelse:

- Patienter med minimum 8-10 års varende udbredt colitis ulcerosa eller udbredt Crohn's sygdom
- Patienter med colitis ulcerosa eller Crohn's sygdom, som også har fået diagnosticeret den sjældne galdevejssygdom primær skleroserende cholangitis, (PSC), tilbydes den første koloskopi i samme år, hvor galdevejssygdommen påvises.

#### Påvisning af celleforandringer

Påvises der ved koloskopien celleforandringer enten som polypper dvs. udvækster fra slimhinden, eller blot diskrete, flade eller forsænkede forandringer, fjernes læsionen om muligt i samme seance. Hvis ikke det er muligt, tilbydes du en fornyet koloskopi ved en ekspert i polypfjernelse. Efterfølgende undersøges det, om der er celleforandringer i det fjernede væv, og om sværhedsgraden af disse.

#### Hvornår tilbydes du den næste kromoendoskopi?

Næste undersøgelse vil for de flestes vedkommende være efter 5 år, men er der celleforandringer, vil vi tilbyde dig den næste kikkertundersøgelse med kortere interval.

#### Effekt af screening for kræft i tyktarm

Hvorvidt regelmæssig kromoendoskopi af patienter med kronisk tarmbetændelse fører til færre tilfælde af kræft i tyktarmen, er ikke endeligt afklaret. Forskning tyder dog på, at tarmkræft formentligt påvises tidligere og derved øges chancen for at blive rask.

#### Det nationale screeningsprogram for tarmkræft

Alle danskere i alderen 50-75 år tilbydes at deltage i den nationale screening for tarmkræft ved at indsende en afføringsprøve hvert 2. år.

Hvis du vælger at deltage i det omtalte koloskopi overvågningsprogram i denne patientinformation beder vi dig via [www.sundhed.dk](http://www.sundhed.dk) melde fra til at deltage i den nationale tarmkræftscreeningsprogram.

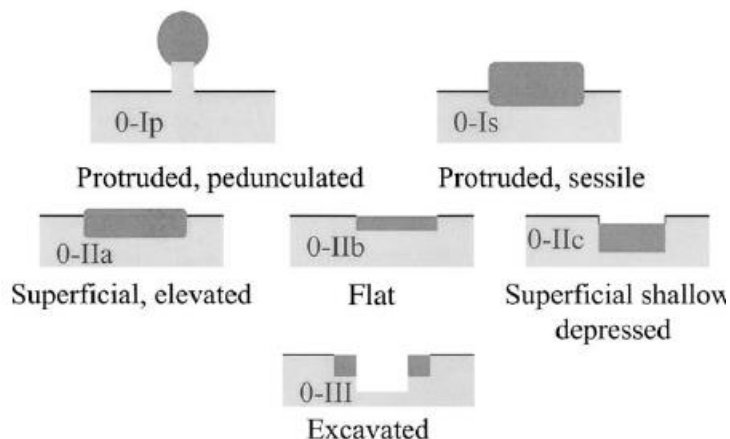
Hvis du ikke deltager i det ovenfor beskrevne koloskopi overvågningsprogram bedes du indsende afføringsprøven som udbedt, og er testen positiv anbefaler vi, at du kontakter os mhp, at aftale, hvem der skal foretage undersøgelsen.

Hvis du pga opblussen af din sygdom er blevet koloskoperet indenfor det sidste år, behøver du ikke deltage i den næste runde af det nationale tarmkræftscreeningsprogram, og kan vente 2 år med at indsende den næste prøve

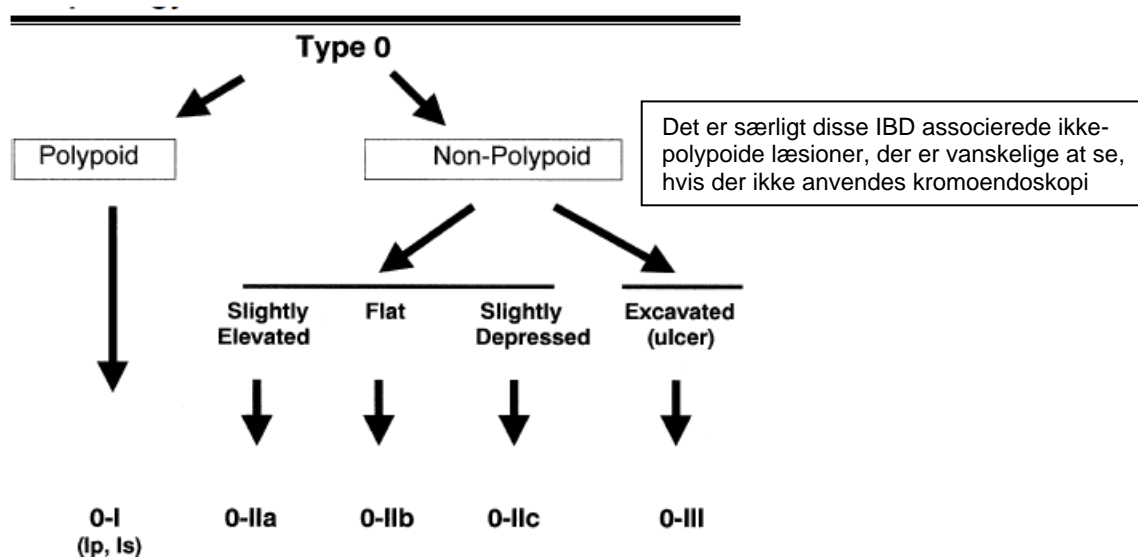
Med venlig hilsen

## Appendiks 2

Skematisk fremstilling af type 0 superficielle neoplastiske læsioner i gastrointestinalkanalen.<sup>75</sup>



Paris klassifikationen<sup>52</sup> af neoplastiske colon læsioner med superficiel morfologi:

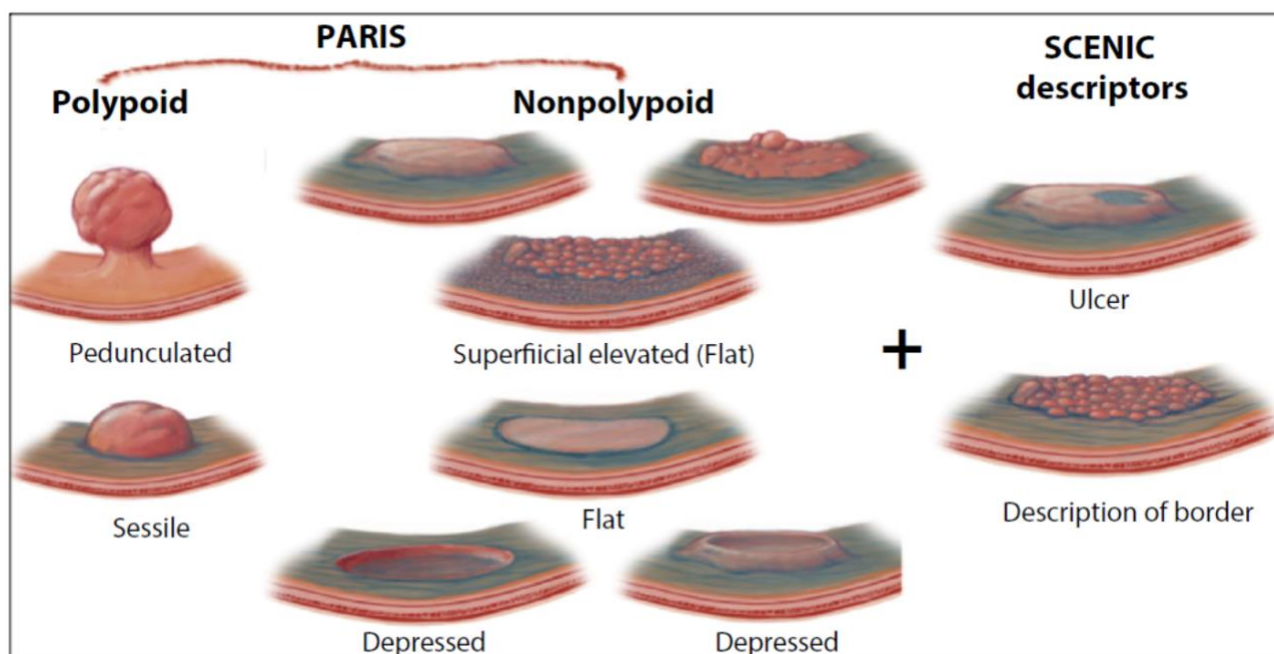


En **polypoid læsion** sessil **Is** eller stilket **Ip** defineres ved at være > 2,5 mm

En **ikke-polypoid læsion** er enten overfladisk a) superficiel (1-2,5 mm stor) **Ila**, b) Flad **Ilb** eller lettere forsænket **Ilc** eller c) dybt og udstanset **III**

### Appendiks 3

SCENIC klassifikation af kolorektale læsioner<sup>46, 53</sup>




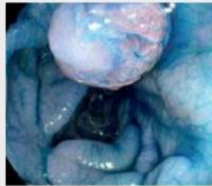
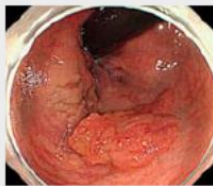

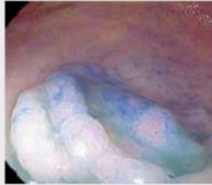
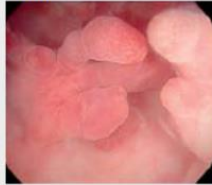
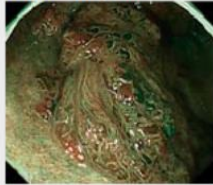
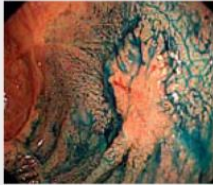




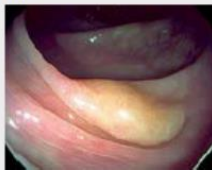



SCENIC klassifikationen bruger Paris klassifikation (Appendiks 2), hvor synlige læsioner karakteriseres som enten:

- Polypoide (sessile eller stilkede), der rager mere end 2,5 mm ud i lumen, eller
- Non-polypoide læsioner, der enten er let eleverede læsioner (< 2,5 mm) ,flade eller forsænkede
- SCENIC klassifikationen tilføjer 2 parametre til Paris klassifikationen: 1) Er afgrænsningen af læsionen tydelig?  
2) Er selve læsionen inflammereet

Genoptrykt efter tilladelse af Kaltenbach et al<sup>46</sup>

## Appendiks 4

Frankfurt Avanceret Chromoendoscopy IBD lesions (FACILE)<sup>54</sup>

Endoscopy findings	SSA/Ps	Inflammatory/ Pseudopolyps	Dysplasia (LGD/HGD)	Cancer
Morphology (mm) • Polypoid • Nonpolypoid (Ip, Is, IIa, IIb, IIc, III)	Is 	Ip 	IIa 	IIa+IIc 
Surface architecture • Roundish • Villous – regular • Villous – irregular • Irregular/Nonstructural	Roundish 	Roundish 	Villous irregular 	Irregular/Nonstructural 
Vessel architecture • Nonvisible • Regular • Irregular/Nonstructural	Nonvisible 	Regular 	Irregular 	Irregular/nonstructural 
Inflammation within the lesion • Yes • No	No 	Yes 	Yes 	Yes 

Frankfurt Avanceret Chromoendoscopy IBD LEsions (FACILE). SSA/P (sessile serrated adenoma/polyp), LGD (low grade dysplasi), HGD (high grade dysplasi).

Genoptrykt efter tilladelse af Iacucci et al<sup>54</sup>



## Appendiks 5

### Praktisk udførelse af kromoendoskopi<sup>45, 46</sup>

- Kromoendoskopi bør udføres, når sygdommen om muligt er i klinisk remission.<sup>76</sup>
- Colon skal være optimalt udrenset. Ny koloskopi tilrådes, hvis ikke der opnås komplet overblik efter skylning.
- Før koloskopien klargøres en svag og en stærk opløsning af indigocarmin:
  - 0,03 % indigocarminopløsning: 4 ampuller á 5 ml indigocarmin 8 mg/ml opblandet i 500 ml vand.
  - 0,13 % indigocarminopløsning: 1 ampul á 5 ml indigocarmin 8 mg/ml opblandet i 25 ml vand.
- Indigocarminopløsningen fordeles via endoskopets skyllesystem. Alternativt anvendes spraykateter igennem arbejdskanalen, men denne procedure er mere tidskrævende. Desuden er arbejdskanalen optaget af spraykateteret, hvis der skal tages biopsier. Ulempen ved brug af pumpen med fodpedal er, at der bruges mere indigocarminopløsning, som skal opsuges, før man kan inspicere slimhinden
- Under fremføring af koloskopet skylles og aspireres grundigt med vand
- Koloskopet føres til caecum og ind i terminale ileum. Fotodokumentation af komplet koloskopi udføres
- Skyllevæsken skiftes til 0.03 % indigocarmin opløsning
- CO2 inslufferes så caecum dilateres, og man opnår fuldt overblik
- Indigocarmin opløsningen sprøjtes over på den modsatte side af, hvor væsken lægger sig (modsat tyngdekraften).
- Nu desulføres fuldstændigt, så indigocarmin-opløsningen får kontakt med slimhinden hele vejen rundt
- Herefter inslufferes CO2 igen, så der opnås komplet overblik. Evt. overskydende væske suges op, og slimhinden inspicerer nøje.
- Nu foretages systematisk farvning af colonsegmenter på ca. 10 cm længde. Det er vigtigt at give sig god tid under tilbagesøgningen.
- Refrakte doser af Buscopan 5 mg iv. kan med fordel anvendes for at bedre overblikket
- Identificeres en suspekt læsion skiftes til 0,13 % indigocarminopløsning.

Vedr diagnostik og biopsi protokol, samt behandling af dysplastiske læsioner henvises til quickguiden og Figur 2

### Oplæring i kromoendoskopi<sup>77</sup> bør omfatte

- Viden om brug af HD koloskoper
- Kendskab til hvilke farvestoffer, der anvendes (indigocarmin eller methylenblåt).
- Have kendskab til de to typer af farveanlæggelse enten med spraykateter eller anvendelsen af pumpe.
- Viden om denne guideline i detaljer herunder kunne mestre indholdet i figur 1 og figur 2
- Viden om biopsiprotokollen med brug af målrettede biopsier og brug af random biopsier 4 stk for hvert segment til udvalgte patientgrupper, og ved resektion anvendelsen af randzone biopsier
- Kendskab til Paris, FACILE og SCENIC klassifikationer.
- Gennemgået oplæring i teknikken (onlineresourcer, websites, video og foto).
- Gennemført de første 5 kromoendoskopier under supervision af en erfaren kromoendoskopør
- Oplæring i polypfjernelse med EMR / ESD kræver betydelig træning og gennemføres i specialiserede centre.

### E-learning til kromoendoskopi

- Den praktiske udførelse af kromoendoskopi kan ses nedenstående 2014 ASGE præsentation.
  - *Chromoendoscopy with targeted biopsy to detect nonpolypoid colorectal neoplasms in inflammatory bowel disease:* <https://www.youtube.com/watch?v=OARkbqwlObl>
- Atlas vedr. nonpolypoide kolorektale neoplasmer af *Soetikno et al*<sup>78</sup>

1. Itzkowitz SH, Present DH. Consensus conference: Colorectal cancer screening and surveillance in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:314-21.
2. Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. *Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID)*. *Gut* 1989;30:983-9.
3. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001;48:526-35.
4. Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of Colorectal Cancer in Patients With Ulcerative Colitis: A Meta-Analysis of Population-Based Cohort Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:639-45.
5. Lutgens MW, van Oijen MG, van der Heijden GJ, et al. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:789-99.
6. Beaugerie L, Svrcek M, Seksik P, et al. Risk of colorectal high-grade dysplasia and cancer in a prospective observational cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2013;145:166-175 e8.
7. Winther KV, Jess T, Langholz E, et al. Long-term risk of cancer in ulcerative colitis: a population-based cohort study from Copenhagen County. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:1088-95.
8. Wandall EP, Damkier P, Moller Pedersen F, et al. Survival and incidence of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis in Funen county diagnosed between 1973 and 1993. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:312-7.
9. Jess T, Horvath-Puho E, Fallingborg J, et al. Cancer Risk in Inflammatory Bowel Disease According to Patient Phenotype and Treatment: A Danish Population-Based Cohort Study. *Am J Gastroenterol* 2013.
10. Jess T, Simonsen J, Jorgensen KT, et al. Decreasing risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease over 30 years. *Gastroenterology* 2012;143:375-81.
11. Olen O, Askling J, Sachs MC, et al. Childhood onset inflammatory bowel disease and risk of cancer: a Swedish nationwide cohort study 1964-2014. *BMJ* 2017;358:j3951.
12. Beaugerie L, Itzkowitz SH. Cancers complicating inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2015;372:1441-52.
13. Olen O, Erichsen R, Sachs MC, et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis: a Scandinavian population-based cohort study. *Lancet* 2020;395:123-131.
14. Castano-Milla C, Chaparro M, Gisbert JP. Systematic review with meta-analysis: the declining risk of colorectal cancer in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:645-59.
15. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis* 2017;11:649-670.
16. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis* 2019;13:144-164.
17. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, et al. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut* 2010;59:666-89.

18. Annese V, Daperno M, Rutter MD, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013;7:982-1018.
19. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, et al. AGA medical position statement on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2010;138:738-45.
20. Aalykke C, Jensen MD, Fallingborg J, et al. Colonoscopy surveillance for dysplasia and colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Dan Med J* 2015;62:B4995.
21. Olen O, Erichsen R, Sachs MC, et al. Colorectal cancer in Crohn's disease: a Scandinavian population-based cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020.
22. 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;133:1099-105; quiz 1340-1.
23. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: endoscopic appearances help predict cancer risk. *Gut* 2004;53:1813-6.
24. Politis DS, Katsanos KH, Tsianos EV, et al. Pseudopolyps in inflammatory bowel diseases: Have we learned enough? *World J Gastroenterol* 2017;23:1541-1551.
25. 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;106:319-28.
26. Mahmoud R, Shah SC, Ten Hove JR, et al. No Association Between Pseudopolyps and Colorectal Neoplasia in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2019;156:1333-1344.e3.
27. Choi CR, Al Bakir I, Ding NJ, et al. Cumulative burden of inflammation predicts colorectal neoplasia risk in ulcerative colitis: a large single-centre study. *Gut* 2017.
28. 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.
29. Sorensen JO, Nielsen OH, Andersson M, et al. Inflammatory bowel disease with primary sclerosing cholangitis: A Danish population-based cohort study 1977-2011. *Liver Int* 2018;38:532-541.
30. Askling J, Dickman PW, Karlen P, et al. Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2001;120:1356-62.
31. Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol* 1983;14:931-68.
32. Rutter MD, Saunders BP, Schofield G, et al. Pancolonic indigo carmine dye spraying for the detection of dysplasia in ulcerative colitis. *Gut* 2004;53:256-60.
33. Moussata D, Allez M, Cazals-Hatem D, et al. Are random biopsies still useful for the detection of neoplasia in patients with IBD undergoing surveillance colonoscopy with chromoendoscopy? *Gut* 2018;67:616-624.
34. Marion JF, Waye JD, Present DH, 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;103:2342-9.
35. van Schaik FD, Oldenburg B, Offerhaus GJ, et al. Role of immunohistochemical markers in predicting progression of dysplasia to advanced neoplasia in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:480-8.

36. Choi CH, Rutter MD, Askari A, et al. Forty-Year Analysis of Colonoscopic Surveillance Program for Neoplasia in Ulcerative Colitis: An Updated Overview. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1022-34.
37. Greenstein AJ, Sachar DB, Smith H, et al. A comparison of cancer risk in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Cancer* 1981;48:2742-5.
38. Snover DC. Update on the serrated pathway to colorectal carcinoma. *Hum Pathol* 2011;42:1-10.
39. Thorlacius H, Takeuchi Y, Kanesaka T, et al. Serrated polyps - a concealed but prevalent precursor of colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol* 2017;52:654-661.
40. Rubio CA, Befrits R, Jaramillo E, et al. Villous and serrated adenomatous growth bordering carcinomas in inflammatory bowel disease. *Anticancer Res* 2000;20:4761-4.
41. Kudo S, Tamura S, Nakajima T, et al. Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1996;44:8-14.
42. Iacucci M, Hassan C, Fort Gasia M, et al. Serrated adenoma prevalence in inflammatory bowel disease surveillance colonoscopy, and characteristics revealed by chromoendoscopy and virtual chromoendoscopy. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014;28:589-94.
43. Hazewinkel Y, Lopez-Ceron M, East JE, et al. Endoscopic features of sessile serrated adenomas: validation by international experts using high-resolution white-light endoscopy and narrow-band imaging. *Gastrointest Endosc* 2013;77:916-24.
44. Iacucci M, Furfaro F, Matsumoto T, et al. Advanced endoscopic techniques in the assessment of inflammatory bowel disease: new technology, new era. *Gut* 2018.
45. Soetikno R, Subramanian V, Kaltenbach T, et al. The detection of nonpolypoid (flat and depressed) colorectal neoplasms in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2013;144:1349-1352.
46. Kaltenbach TR, Soetikno RM, DeVivo R, et al. Optimizing the quality of endoscopy in inflammatory bowel disease: focus on surveillance and management of colorectal dysplasia using interactive image- and video-based teaching. *Gastrointest Endosc* 2017;86:1107-1117.e1.
47. Imperatore N, Castiglione F, Testa A, et al. Augmented Endoscopy for Surveillance of Colonic Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review With Network Meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2019;13:714-724.
48. Iacucci M, Kaplan GG, Panaccione R, et al. A Randomized Trial Comparing High Definition Colonoscopy Alone With High Definition Dye Spraying and Electronic Virtual Chromoendoscopy for Detection of Colonic Neoplastic Lesions During IBD Surveillance Colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2018;113:225-234.
49. Bisschops R, Bessissow T, Joseph JA, et al. Chromoendoscopy versus narrow band imaging in UC: a prospective randomised controlled trial. *Gut* 2018;67:1087-1094.
50. Efthymiou M, Allen PB, Taylor AC, et al. Chromoendoscopy versus narrow band imaging for colonic surveillance in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:2132-8.
51. Pellise M, Lopez-Ceron M, Rodriguez 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;74:840-8.
52. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc* 2003;58:S3-43.
53. Laine L, Kaltenbach T, Barkun A, et al. SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc* 2015;81:489-501.e26.

54. Iacucci M, McQuaid K, Gui XS, et al. A multimodal (FACILE) classification for optical diagnosis of inflammatory bowel disease associated neoplasia. *Endoscopy* 2019;51:133-141.
55. Hewett DG, Kaltenbach T, Sano Y, et al. Validation of a simple classification system for endoscopic diagnosis of small colorectal polyps using narrow-band imaging. *Gastroenterology* 2012;143:599-607 e1.
56. Watanabe T, Ajioka Y, Mitsuyama K, et al. Comparison of Targeted vs Random Biopsies for Surveillance of Ulcerative Colitis-Associated Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2016;151:1122-1130.
57. van den Broek FJ, Stokkers PC, Reitsma JB, 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;109:715-22.
58. Navaneethan U, Kochhar G, Venkatesh PG, et al. Random biopsies during surveillance colonoscopy increase dysplasia detection in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2013;7:974-81.
59. Bisschops R, East JE, Hassan C, et al. Advanced imaging for detection and differentiation of colorectal neoplasia: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2019. *Endoscopy* 2019;51:1155-1179.
60. Beintaris I, Rutter M. Advanced imaging in colonoscopy: contemporary approach to dysplasia surveillance in inflammatory bowel disease. *Frontline Gastroenterol* 2016;7:308-315.
61. Bye WA, Nguyen TM, Parker CE, et al. Strategies for detecting colon cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;9:CD000279.
62. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2006;130:1030-8.
63. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, et al. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 1996;348:1467-71.
64. Filipe MI, Edwards MR, Ehsanullah M. 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;9:1139-53.
65. Oakley JR, Lavery IC, Fazio VW, et al. The fate of the rectal stump after subtotal colectomy for ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 1985;28:394-6.
66. Baker WN, Glass RE, Ritchie JK, et al. Cancer of the rectum following colectomy and ileorectal anastomosis for ulcerative colitis. *Br J Surg* 1978;65:862-8.
67. Lutgens MW, van Oijen MG, Vleggaar FP, et al. Risk factors for rectal stump cancer in inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum* 2012;55:191-6.
68. Derikx L, de Jong ME, Hoentjen F. Short article: Recommendations on rectal surveillance for colorectal cancer after subtotal colectomy in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018;30:843-846.
69. Das P, Johnson MW, Tekkis PP, et al. Risk of dysplasia and adenocarcinoma following restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Colorectal Dis* 2007;9:15-27.
70. Kariv R, Remzi FH, Lian L, et al. Preoperative colorectal neoplasia increases risk for pouch neoplasia in patients with restorative proctocolectomy. *Gastroenterology* 2010;139:806-12, 812 e1-2.
71. Veress B, Reinholt FP, Lindquist K, et al. Long-term histomorphological surveillance of the pelvic ileal pouch: dysplasia develops in a subgroup of patients. *Gastroenterology* 1995;109:1090-7.

72. Sundhedsstyrelsen. Anbefalinger vedrørende screening for tyk- og endetarmskræft. 2010.
73. Siegel CA, Schwartz LM, Woloshin S, et al. When should ulcerative colitis patients undergo colectomy for dysplasia? Mismatch between patient preferences and physician recommendations. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1658-62.
74. Baars JE, Siegel CA, van't Spijker A, et al. Inflammatory bowel disease-patients are insufficiently educated about the basic characteristics of their disease and the associated risk of colorectal cancer. *Dig Liver Dis* 2010;42:777-84.
75. Schlemper RJ, Hirata I, Dixon MF. The macroscopic classification of early neoplasia of the digestive tract. *Endoscopy* 2002;34:163-8.
76. Rutter M, Bernstein C, Matsumoto T, et al. Endoscopic appearance of dysplasia in ulcerative colitis and the role of staining. *Endoscopy* 2004;36:1109-14.
77. Sanduleanu S, Kaltenbach T, Barkun A, et al. A roadmap to the implementation of chromoendoscopy in inflammatory bowel disease colonoscopy surveillance practice. *Gastrointest Endosc* 2016;83:213-22.
78. Soetikno R, Sanduleanu S, Kaltenbach T. An atlas of the nonpolypoid colorectal neoplasms in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2014;24:483-520.