

KOLOREKTAALISYÖPÄRISKI TULEHDUKSELLISIA
SUOLISTOSAIRAUKSIA SAIRASTAVILLA
POTILAILLA PIRKANMAALLA

Heini Hemminki
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen laitos
Maaliskuu 2011

Tampereen yliopisto
Lääketieteen laitos

HEMMINKI HEINI: KOLOREKTAALISYÖPÄRISKI TULEHDUKSELLISIA SUOLISTOSAIRAUKSIA SAIRASTAVILLA POTILAILLA PIRKANMAALLA

Kirjallinen työ, 25 s.
Ohjaajat: dosentti Pekka Collin ja el Pia Manninen

Maaliskuu 2011

Avainsanat: ulseratiivinen koliitti, Crohnin tauti, kolonoskopia, dysplasia

Tulehduksellisiin suolistosairauksiin (IBD) liittyy lisääntynyt riski sairastua kolorektaalisyöpään. Nykykäytännön mukaan IBD-potilaita on seurattu säännöllisin tähystyksin, joiden tarkoituksena on ollut löytää syövä ja niiden esiasteet jo varhaisessa vaiheessa. Seurantajärjestelmä on kuitenkin raskas ja kallis, joten olisi toivottavaa, että seurantaa pystyttäisiin kohdistamaan niihin potilaisiin, joilla syöpäriski on muita korkeampi.

Tutkimusaineistona on käytetty Pirkanmaan sairaanhoitopiirin alueella vuosina 1986–2007 ilmaantuneita IBD-potilaita. Tiedot kolorektaalisyövästä ja dysplasioista ovat peräisin IBD-rekisteristä, ja tietoja täydennettiin puuttuvilta osin Pirkanmaan sairaanhoitopiirin laboratorokeskuksen PAD-näytteistä saaduista patologin lausunnoista ja potilaskertomuksista Tampereen yliopistollisesta sairaalasta ja Hatanpään sairaalasta.

Kaikkiaan 1 915 IBD-potilaasta 22:lla todettiin kolorektaalisyöpä seuranta-aikana. 442 potilaasta oli tieto dysplasiasta, joista 44:llä todettiin dysplasia. Aineistomme perusteella IBD-potilaiden kolorektaalisyöpäriski oli noin kaksinkertainen normaaliväestöön verrattuna. Suurin riski oli laaja-alaista koliittia sairastavilla. Proktiittipotilaiden kolorektaalisyöpäriski puolestaan näyttäisi olevan muita matalampi. Kolorektaalisyöpien riski oli aineistossamme matalampi kuin kirjallisuudessa ja laajoissa tutkimuksissa on todettu.

Aiempiä tutkimuksia matalampi kolorektaalisyöpäriski viittaa siihen, että endoskopiaseurantaa voisi nykyisestä vähentää ja seurannan tulisi keskittyä korkean riskin potilaisiin. Näin voitaisiin vähentää potilaille koituvaa haittaa ja laskea kustannuksia, joita tiheä kolonoskopiaseuranta aiheuttaa.

SISÄLLYS

1. JOHDANTO	1
2. KIRJALLISUUSKATSAUS	2
2.1. Kolorektaalidysplasiat IBD-potilailla	2
2.1.1. Dysplasioiden luokittelu	2
2.1.2. Dysplasioiden insidenssi	3
2.1.3. Dysplasioiden yhteys syöpiin	3
2.2. Kolorektaalisyöpä IBD-potilailla	4
2.2.1. Kolorektaalisyöpäriski CU-potilailla	4
2.2.2. Kolorektaalisyöpäriski CD-potilailla	5
2.3. Riskitekijät kolorektaalidysplasioille ja -syöville	6
2.3.1. Taudin kesto ja sairastumisikä	6
2.3.2. Taudin laajuus ja sijainti	7
2.3.3. Taudin aktiivisuus	8
2.3.4. Muut tekijät	8
2.4. Kolonoskopiaseuranta	9
2.4.1. Kolonoskopiaseurannan tavoite ja toteutus	9
2.4.2. Kolonoskopiaseurannan tehokkuus	11
3. AINEISTO	12
4. MENETELMÄT	12
5. TULOKSET	13
5.1 Kolorektaalikarsinoomat	14
5.1.1. Kolorektaalikarsinoomien ilmaantuvuus ja riski	14
5.1.2. Crohnin tauti ja kolorektaalikarsinooma	14
5.1.3. Ulseratiivinen koliitti ja kolorektaalikarsinooma	15
5.1.4. Kolorektaalikarsinoomien levinneisyysluokitus	15
5.1.5. Riskitekijät kolorektaalikarsinoomille IBD-potilailla	16
5.2. Dysplasiat	17
6. POHDINTA	18
6.1 Aineiston ja menetelmien kriittinen tarkastelu	18
6.2. IBD-potilaiden kolorektaalikarsinoomien ilmaantuvuus ja riski	19
6.2.1. Crohnin taudin ja ulseratiivisen koliitin kolorektaalikarsinoomariski	20
6.2.2. Kolorektaalikarsinoomien riskitekijöiden tarkastelua	20
6.2.3. Dysplasioiden yhteys kolorektaalikarsinoomiin	21
7. JOHTOPÄÄTÖKSET	21
LÄHTEET	23

1. JOHDANTO

Tulehduksellisilla suolistosairauksilla (inflammatory bowel disease, IBD) tarkoitetaan haavaista paksusuolitulehdusta (colitis ulserosa, CU), siihen tavallisesti liittyvää kroonista peräsuolitulehdusta sekä Crohnin tautia (Crohn's disease, CD). Näiden sairauksien etiologia on toistaiseksi epäselvä. Geneettisillä tekijöillä, erilaisilla ympäristötekijöillä sekä immunologisilla tekijöillä on epäilty olevan yhteys sairastumiseen. Diagnoosi tehdään kliinisen taudinkuvan sekä endoskooppisen ja patologis-anatomisen löydöksen perusteella. Tyypitapauksissa haavaisen koliitin ja Crohnin taudin histologia, sijainti ja kliininen kulku ovat erilaisia, mutta noin 10 %:ssa tapauksista niitä ei pystytä erottamaan toisistaan, vaan taudinkuvassa saattaa olla piirteitä molemmista. (1) Tällöin puhutaan välimuotoisesta koliitista (IBDU eli IBD unclassified) (2).

Haavainen koliitti aiheuttaa yleensä diffuusin tulehduksen, joka lähes aina on peräsuoleessa ja jatkuu vaihtelevalle etäisyydelle paksusuoleen. Tällainen löydös on tyypillinen, joskaan ei spesifinen haavaiselle koliitille, koska samankaltaisen tulehdusmuutoksen voi aiheuttaa myös Crohnin tauti tai infektiokoliitti. CU:ssa tulehdus rajoittuu mikroskooppisesti yleensä mukoosaan ja submukoosaan. Crohnin tauti puolestaan aiheuttaa tyypillisesti segmentaarisen ja laikuittain esiintyvän, seinämän läpi ulottuvan tulehduksen. Tyypillisiä paikkoja tulehdukselle Crohnin taudissa ovat terminaalinen ileum ja umpisuoli, mutta se voi esiintyä missä tahansa ruuansulatuskanavan osassa. (1)

Haavainen koliitti ja Crohnin tauti ovat kroonisia sairauksia. Taudin kulkuun kuuluvat toistuvat, muutamien viikkojen, kuukausien tai jopa vuosien välein tulevat relapsit ja spontaanisti tai lääkehoidolla aikaansaadut remissiot. Osalla tauti jatkuu aktiivisena ilman selviä remissioita jopa vuosien ajan. (1) Potilaan hoito on pääasiassa symptomaattista, eikä parantavaa hoitoa ole (3).

Tiedetään, että sekä haavaisen koliittiin että Crohnin tautiin liittyy lisääntynyt riski sairastua kolorektaalisyöpään (4–21). Tämä riski nousee, kun taudin sairastamisesta on kulunut suunnilleen 10 vuotta. Syövän riskitekijät IBD-potilailla ovat huonosti tunnetut, mutta riskiä lisäävinä tekijöinä pidetään mm. taudin laajuutta, aktiivisuutta ja kestoja sekä primaaria sklerosoivaa kolangiittia.

Nykykäytännön mukaan tulehduksellisia suolistosairauksia sairastavia potilaita on seurattu säännöllisin tähystyksin. Tarkoituksena on ollut löytää syövä ja niiden esiasteet (dysplasiat) jo

varhaisessa vaiheessa. Näin ennaltaehkäisevällä leikkaushoidolla voitaisiin parantaa potilaiden ennustetta. Seurantajärjestelmä on kuitenkin raskas ja kallis, joten olisi toivottavaa, että seuranta pystyttäisiin kohdistamaan niihin potilaisiin, joilla syöpäriski on kohonnut, ja ennaltaehkäisyyn voitaisiin vaikuttaa mahdollisimman tehokkaasti säännöllisillä seurannoilla.

Tämän tutkimuksen tarkoituksena on tutkia dysplasioiden ja kolorektaalikarsinooman ilmaantuvuutta haavaista koliittia ja Crohnin tautia sairastavilla potilailla Pirkanmaan alueella. Samalla tutkitaan kolonoskopiaseurannan hyödyllisyyttä ja tehokkuutta dysplasioiden ja syöpien löytämisessä.

2. KIRJALLISUUSKATSAUS

2.1. Kolorektaalidysplasiat IBD-potilailla

2.1.1. Dysplasioiden luokittelu

IBD-potilaiden kolorektaalidysplasioita tutkiva työryhmä selkiytti dysplasioiden luokittelua vuonna 1983. Dysplasiat luokitellaan mikroskooppisten ominaisuuksiensa perusteella, mukaan lukien arkkitehtuuriset muutokset ja sytologiset poikkeavuudet. Limakalvobiopsioiden tulokset voidaan tulkita dysplasian suhteen negatiivisiksi, positiivisiksi tai epävarmoiksi. Epävarmat jaotellaan edelleen todennäköisesti negatiivisiksi, todennäköisesti positiivisiksi tai tuntemattomiksi dysplasian suhteen. Positiiviset jaetaan kahteen luokkaan, lievään (low-grade dysplasia, LGD) ja vaikeaan (high-grade dysplasia, HGD). HGD-kategoria sisältää osan kohtalaisista (moderate) dysplasioista, kaikki ankarat (severe) dysplasiat ja karsinoomat in situ. Näiden luokkien välillä on erilaiset hoitokäytännöt, minkä vuoksi jaottelu tehdään. (22)

2.1.2. Dysplasioiden insidenssi

Useissa tutkimuksissa on todettu dysplasioiden insidenssin olevan korkeampi tulehduksellisia suolistosairauksia sairastavilla kuin normaaliväestöllä (4–6, 17, 22–25). Dysplasioiden insidenssin on myös havaittu kasvavan taudin keston myötä (4, 5, 23).

Jess ym. määrittivät Yhdysvalloissa tehdyssä tutkimuksessaan dysplasioiden insidenssin haavaista koliittia ja Crohnin tautia sairastavilla. Insidenssi määriteltiin viiden, viidentoista ja 25 vuoden kuluttua sairauden diagnosoinnista lähtien. Kumulatiivinen insidenssi viidessä vuodessa ulseratiivista koliittia sairastaville oli 1,9 %, 15 vuodessa 5,1 % ja 25 vuodessa 9,2 %. Crohnin tautia sairastavilla puolestaan vastaavat luvut olivat vain 0,0 %, 0,5 % ja 0,5 %. (23)

Hieman pienemmät insidenssit CU-potilaiden dysplasioille raportoitiin israelilaisessa potilasaineistossa 1976–1994, jossa insidenssiksi saatiin 10 vuodessa 2,6 %, 20 vuodessa 3,3 % ja 30 vuodessa 4,8 % (5). Minnesotalaisessa tutkimuksessa 1992–2004 raportoitiin suhteellisen korkea insidenssi (2,3 %) dysplasioille Crohnin taudissa (17).

2.1.3. Dysplasioiden yhteys syöpiin

Dysplasia on histopatologinen merkki, joka korreloi syövän ilmaantumiseen IBD-potilailla (21, 26). Dysplasia saattaa siis olla yhteydessä syöpiin tai myöhemmin itse kehittyä invasiiviseksi karsinoomaksi (22). Yhdysvaltalaisesta tutkimuksesta mukaan riski dysplasian etenemiselle on 8,2 % (95 %:n luottamusvälillä (confidence interval, CI) 0–18,8) 5 vuodessa, 26,6 % (95 %:n CI 5,8–44,8) 10 vuodessa ja 47,1 % (95 %:n CI 8,8–71,3) 20 vuodessa (23). Varsinkin vaikean dysplasian esiintyvyyden on huomattu korreloivan hyvin samanaikaisen paksu- ja peräsuolisyövän esiintymisen kanssa (22, 26). Dysplasiapotilaille on usein myös jo kehittynyt karsinooma, joka ei välttämättä ole enää varhaisvaiheessa (26).

Dysplasia saattaa olla laajalle levinnyt mutta myös läiskittäinen. Näin ollen on mahdollista, että dysplasia jää toteamatta, vaikka se olisi olemassa. Jos löydös on lievä tai epävarma dysplasian suhteen ja tilanne varmistetaan uudella biopsialla, ei voida olla varmoja, että näyte tulee samasta

paikasta. Toisinaan dysplasia saattaa myös hävitä, vaikka se aiemmin on jo todettu. (26) Joskus dysplasia saattaa löytyä myös limakalvosta koholla olevasta, laattamaisesta tai polyypin kaltaisesta makroskooppisesta muutoksesta (dysplasia associated lesion or mass, DALM) (27). Tapauksissa, joissa dysplasia löydetään makroskooppisesta limakalvomuutoksesta, potilailla esiintyy erityisen usein myös samanaikaista karsinoomaa (26, 27).

2.2. Kolorektaalisyöpä IBD-potilailla

Useat tutkimukset todistavat, että haavaiseen koliittiin (4–15, 21) ja Crohnin tautiin liittyvään koliittiin (7, 9, 10, 16–20) kuuluu lisääntynyt riski sairastua kolorektaalikarsinoomiin. Riskin suuruus vaihtelee tutkimuksesta riippuen (standardoitu ilmaantuvuussuhde, standardised incidence ratio, SIR = 1,1–4,1) (4–8, 10–21). Laajaa koliittia sairastavien riskin on kuitenkin osoitettu olevan jopa 18-kertainen normaaliväestöön verrattuna (20). Vaihtelua selittävät mm. maantieteelliset erot. Korkeimmat kolorektaalisyöpien insidenssit on kuvattu Yhdysvalloissa ja Isossa-Britanniassa (9). Muita vaihtelua selittäviä tekijöitä ovat liian lyhyt seuranta-aika, erot potilaiden hoidossa ja potilasaineiston vaihtelut mm. sairauden laajuuden ja keston sekä potilaiden iän suhteen (8).

Kanadassa tehty väestöön pohjautuva tutkimus osoittaa, että paksusuolisyövän riski ulseratiivista koliittia ja Crohnin tautia sairastavilla on noin 2–3 kertaa suurempi kuin normaaliväestöllä (10). Gillen ym. puolestaan kuvasivat paksusuolisyövän riskin olevan jopa viisinkertainen Crohnin tautia sairastavilla (20). Peräsuolisyövän riski IBD-potilailla näyttäisi olevan pienempi kuin paksusuolisyövän (10, 20).

2.2.1. Kolorektaalisyöpäriski CU-potilailla

Äskettäin julkaistun laajan meta-analyysin mukaan kolorektaalisyövän riski ulseratiivista koliittia sairastavilla potilailla on 1,6 % (95 %:n CI 1,2–2) 10 vuodessa, 8,3 % (4,8–11,7) 20 vuodessa ja 18,4 % (15,3–21,5) 30 vuodessa. Meta-analyysissä oli mukana 116 eri puolilta maailmaa olevaa tutkimusta. Kolorektaalisyövän prevalenssi CU-potilailla on noin 3,7 % ja insidenssi 3/1 000 henkilövuotta kohti. (9)

Useiden tutkimusten mukaan kolorektaalisyövän (colorectal carcinoma, CRC) kumulatiivinen insidenssi ulseratiivista koliittia sairastavilla kasvaa sairauden keston myötä. 10 vuoden sairastamisen jälkeen kumulatiivinen insidenssi vaihtelee tutkimuksissa 0–3 %:n, 20 vuoden sairastamisen jälkeen 2–6 %:n ja 30 vuoden jälkeen 3–8 %:n välillä. (4, 5, 7, 8)

Kewenter ym. puolestaan tutkivat laajaa haavaista koliittia sairastavia potilaita Ruotsissa vuosina 1951–1975 retrospektiivisesti. He kuvasivat 25 vuotta sairastaneilla UC-potilailla olevan jopa 34 %:n riski sairastua kolorektaalisyöpään. (13)

2.2.2. Kolorektaalisyöpäriski CD-potilailla

Kolorektaalisyöpien riski myös Crohnin tautia sairastavilla on lisääntynyt huomattavasti (16, 18, 19). CRC:n kokonaisriski on noin 2–3-kertainen normaaliväestöön verrattuna (7, 16, 19). Gillen ym. kuvasivat riskin olevan 3,4-kertainen ja jopa viisinkertainen paksusuolisyövälle englantilaisessa potilasaineistossa (20).

CRC:n kumulatiivinen insidenssi Crohnin tautia sairastavilla on määritelty 14 eri tutkimusta käsittävissä meta-analyysissä. Insidenssi määriteltiin 10 vuoden välein oireiden alkamisesta lähtien ja todettiin sen olevan 10 vuodessa 2,9 %, 20 vuodessa 5,6 % ja 30 vuodessa 8,3 % (16). Hieman pienempiä insidenssejä saatiin Yhdysvalloissa suoritetussa tutkimuksessa. Siinä insidenssit määriteltiin ensin viiden ja sen jälkeen kymmenen vuoden välein sairastamisen alkamisesta lähtien. Saadut insidenssit olivat 5 vuodessa 0,3 %, 15 vuodessa 1,6 % ja 25 vuodessa 2,4 %. (7)

Löytyy kuitenkin myös tutkimuksia, joiden mukaan Crohnin tautiin ei liittyisi lisääntynyttä riskiä sairastua kolorektaalisyöpään. Esimerkiksi Israelissa suoritettu väestöön perustuva tutkimus ei tue väitettä, että Crohnin tautia sairastavilla todettaisiin normaaliväestöön verrattuna enemmän kolorektaalisyöpiä. Siinä seurattiin 365:tä Crohnin tautia sairastavaa potilasta kymmenen vuoden ajan, joille ainoastaan yhdelle kehittyi kolorektaalisyöpä seuranta-aikana. (28)

2.3. Riskitekijät kolorektaalidysplasioille ja -syöville

2.3.1. Taudin kesto ja sairastumisikä

Useissa tutkimuksissa on todettu sekä dysplasioiden (4, 5, 17, 24, 25, 29) että syöpien (4, 5, 14, 17, 21, 24, 29) insidenssien kasvavan IBD-potilailla taudin keston myötä. Rutter ym. määrittelivät 600 potilaan kohortilla dysplasioiden tai syöpien insidenssiksi ulseratiivista koliittia sairastavilla 20 vuotta sairastaneille 7,70 % ja 30 vuotta sairastaneille 15,80 % (4). Kuitenkin jo vähintään vuoden kestäneiden oireiden on todettu olevan yhteydessä dysplasioihin ja syöpiin (29).

Sairastuminen nuorella iällä ei yksiselitteisesti lisää riskiä kehittää dysplasioita ja syöpiä (24). Osa tutkimuksista väittää, että sairastuminen nuorella iällä olisi riskitekijä dysplasioiden ja syöpien synnylle (7, 19, 20). Ekbonin ym. mukaan ennen 30. ikävuotta sairastuneet ovat suuremmassa riskissä (SIR = 9,5; 95 %:n CI 3,1–23,2) kehittää CRC kuin myöhemmin sairastuneet (SIR = 1,6; 95 %:n CI 0,6–3,3) (19). Samansuuntaisia tuloksia saatiin myös Englannissa 1994 julkaistussa tutkimuksessa (ennen 25 ikävuotta sairastuneille SIR = 13,3) (20).

Kuitenkaan kaikissa tutkimuksissa ei ole saatu eroja dysplasioiden ja syöpien riskille sairauden diagnosointi-ikä perusteella (14) ja osa tutkimuksista väittää puolestaan, että korkea ikä taudin diagnosointi hetkellä olisi riskitekijä dysplasioille ja syöväälle (5, 17). Englantilais-ruotsalaisessa tutkimuksessa on myös todettu että 50-vuotiailla olisi korkeampi riski sairastua syöpään taudin kestosta riippumatta (14).

Hollannissa tehdyssä tutkimuksessa ei havaittu eroa kolorektaalisyöpään sairastuneiden UC- ja CD-potilaiden diagnosointi-ikässä. Tutkimuksessa tarkasteltiin vuosina 1990–2006 seitsemässä Hollannin yliopistossa retrospektiivisesti kerättyjä aineistoja. Aineistossa oli mukana 149 IBD-potilasta, joilla oli todettu CRC. Potilaista 89:llä (60 %) oli ulseratiivinen koliitti ja 59:llä (39 %) CD ja 1:llä (1 %) välimuotoinen koliitti ja IBD:n diagnosointi-ikä mediaani oli 49 (21–85) vuotta. (30)

2.3.2. Taudin laajuus ja sijainti

Laajaa koliittia (vähintään puolet koolonista käsittävä tauti) sairastavilla on huomattavasti kohonnut riski dysplasioiden ja syöpien muodostumiselle (5, 7, 14, 17, 19, 21). Englannin ja Ruotsin kolmen eri sairaalaan potilaat käsittävässä tutkimuksessa kumulatiivisen riskin on osoitettu olevan jopa 7,2 % (95 %:n CI 3,6–10,8) 20 vuodessa ja 16,5 % (95 %:n CI 9,0–24,0) 30 vuodessa (14). Kaikissa tutkimuksissa ei ole kuitenkaan saatu eroa kolorektaalisyövän riskiin laajaa koliittia ja vasemmanpuoleista koliittia sairastavien välille (25).

Yhdysvaltalais tutkimuksen mukaan matalin riski näyttäisi olevan proktiittipotilailla (SIR 0,0; 95 %:n CI 0,0–3,5), keskitason riski vasemman puoleista koliittia sairastavilla (SIR 0,8; 95 %:n CI 0,1–2,8) ja korkein riski potilailla, joilla on laaja-alainen koliitti tai totaalikoliitti (SIR, 2,4; 95 %:n CI, 0,6–6,0) (7). Toisaalta on myös saatu tuloksia, että vasemmanpuoleista koliittia sairastaville dysplasiat kehittyisivät varhaisemmassa vaiheessa kuin laajaa koliittia sairastaville (25).

Syöpä kehittyy yleensä sinne, missä tauti sijaitsee makroskooppisesti (20). Dysplasiaan nähden syöpä voi kehittyä joko sen lähelle tai etäälle siitä (26). Ruotsissa suoritetussa tutkimuksessa todettiin, että Crohnin tautia sairastavilla potilailla, joilla tauti rajoittuu kooloniin, on suurempi riski (suhteellinen riski (relative risk, RR) = 5,6) CRC:hen kuin niillä, joilla tauti on rajoittunut terminaaliseen ileumiin (RR = 1,0), tai niillä, joilla tauti on sekä ileumissa että paksusuoleessa (RR = 3,2) (19). Yhdysvalloissa suoritetussa tutkimuksessa todettiin dysplasian sijainin proksimaalisesti fleksura lienalikselta olevan huomattava riski dysplasian etenemiselle tai uusiutumiselle (23).

Hollannissa tehdyssä tutkimuksessa suurin osa kolorektaalisyövästä esiintyi vasemmalla puolen, pääosin rektumissa (27 %) ja sigmasuolessa (24 %). Tutkimuksessa ei havaittu eroa UC- ja CD-potilaiden välillä syöpien sijainnissa ($p = 0,89$). (30)

2.3.3. Taudin aktiivisuus

Taudin aktiivisuuden on myös todettu lisäävän riskiä kehittää sekä dysplasioita, että syöpiä. Tanskassa tutkittiin dysplasioiden ja syöpien todennäköisyyttä taudin aktiivisuuden suhteen. Potilailla, joilla oli lieviä oireita joka kymmenes vuosi tai harvemmin, oli pienempi todennäköisyys kehittää dysplasia tai syöpä (Odd's ratio (OR) 1,0) kuin niillä, joilla oli lieviä oireita useammin kuin kerran vuodessa (OR 2,2). Kaikista suurin todennäköisyys (OR 3,2) kehittää dysplasia tai syöpä oli niillä, joilla oli jatkuvia kohtalaisia oireita tai rajuja oireita useammin kuin kerran vuodessa. (29) Myös Hollannissa on saatu samankaltaisia tuloksia taudin aktiivisuuden vaikutuksesta syöpien esiintyvyyteen. 149 potilaalla esiintyvistä 166 tuumorista 160 (96 %) löytyi koolonin mukoosasta, joka oli tai oli ollut inflammoitunut. (30)

2.3.4. Muut tekijät

Primaarin sklerosoivan kolangiitin (PSC) on todettu myös olevan riskitekijä IBD-potilaiden dysplasioille ja syöville (21, 23, 29). Tanskalaisessa tutkimuksessa todettiin, että PSC-diagnoosi ennen IBD-diagnoosia lisää todennäköisyyttä kolorektaalidysplasioille ja -syöville (OR 6,9) (29). Vielä suurempi yhteys kolorektaalisyövän ja PSC:n välille saatiin unkarilaisessa tutkimuksessa (OR 27,1), jossa 13:sta kolorektaalisyöpään sairastuneesta jopa viidellä oli todettu PSC (21). Hollantilaisessa tutkimuksessa PSC löytyi 19 (13 %) potilaalla aineistosta, jossa oli mukana 149 kolorektaalisyöpään sairastunutta IBD-potilasta. Suurimmalla osalla näistä (n = 15) PSC diagnosoitiin vasta IBD-diagnoosin jälkeen. (30) Myös sukupuolen vaikutusta dysplasioiden ja syöpien kehittymiselle on tutkittu, mutta sillä ei kuitenkaan näyttäisi olevan vaikutusta (14, 19).

2.4. Kolonoskopiaseuranta

2.4.1. Kolonoskopiaseurannan tavoite ja toteutus

Riddel ym. ovat antaneet ohjeet seurannan ja hoidon toteuttamiselle vuoden 1983 tutkimuksessaan. Päätaavoite jokaisessa seurantaohjelmassa on ehkäistä karsinoomaa tai havaita se aikaisessa vaiheessa etsimällä dysplasioita suolesta otetuista biopsioista (22), koska LGD ja HGD ovat yhdistettävissä syövän kehittymiseen (5). Jokaisesta epätavallisesta leesiosta tulisi ottaa näyte. Lisäksi tulisi ottaa monia näytteitä sattumanvaraisesti n. 10 cm:n välein joka puolelta koolonia. Näytteiden lukumäärä on suhteessa diagnostiseen tulokseen. (22) Italialaisen tutkimuksen mukaan kolorektaalikarsinomat diagnosoitiin varhaisessa vaiheessa 72,5 %:lla potilaista, jotka olivat osallistuneet endoskopiaseurantaan ja vain 48,0 %:lla niistä, jotka eivät käyneet seurannassa. Tämä tulos tukee seurantakolonoskopian hyödyllisyyttä kolorektaalikarsinoomien havaitsemiseksi niiden varhaisessa vaiheessa (11).

Eloonjäämisprosentin on osoitettu riippuvan siitä, mitä Dukes-luokkaa syöpä on. Viiden vuoden selviytymisprosentti Dukes A -luokan syöpää (kasvain, joka ei kasva suoliseinämän läpi, eikä aiheuta etäpesäkkeitä) sairastavilla on 90,6 %, Dukes B:tä (kasvain, joka kasvaa suoliseinämän läpi, mutta jolla ei ole etäpesäkkeitä) sairastaville 82,2 % ja Dukes C:tä (kasvain, joka on aiheuttanut etäpesäkkeitä paikallisiin imurauhasiin) sairastaville 28,3 %. Koska kolonoskopiaseurannassa käyneiden syövät havaitaan varhaisemmassa vaiheessa kuin niillä, jotka eivät ole ottaneet osaa seurantaan, ovat myös viiden vuoden selviytymisprosentit suuremmat niillä, jotka ovat käyneet seurannassa säännöllisesti (87 % vs. 55 %). (31)

Limakalvobiopsioiden arviointi on vaativaa ja tästä syystä profylaktista leikkausta edellyttävissä tapauksissa tulisi pyrkiä saamaan ainakin kahden asiaan perehtyneen patologin riippumaton mielipide (22). Varsinkin tapauksissa, joissa mukoosa on verekäs ja siellä on tulehduksellisia polyypppeja, on vaikea havaita dysplastisia alueita (15). On olennaista, että tulkinnan tekee dysplasian arviointiin perehtynyt patologi, koska asiaan perehtymätön patologi tulkitsee limakalvonäytteen usein positiiviseksi dysplasian suhteen, vaikka asiaan perehtyneen patologin mukaan löydös on negatiivinen tai epävarma dysplasian suhteen (25).

Seuranta jatketaan entiseen tapaan, jos limakalvonäytteet ovat negatiiviset. Jos taas löydös on epävarma, suositellaan uutta kolonoskopiaa biopsioineen 3–6 kuukauden kuluttua (22). Epävarma dysplasia ei kuitenkaan välttämättä ennusta syövän kehittymistä (5). Mikäli näytteestä löytyy lievää dysplasiaa on aihetta uusial kolonoskopia näytteineen jo 2–3 kuukauden kuluttua (22). Lisäksi jo lievässä dysplasiassa on harkittava proktokolektomiaa. Yksittäinen havainto lievästä dysplasiasta ei kuitenkaan näyttäisi olevan syy sille, mutta jos dysplasia esiintyy makroskooppisessa limakalvomutuksessa tai se esiintyy toistuvasti, on syytä harkita proktokolektomiaa. (15, 22). Vaikeassa dysplasiassa on puolestaan aina harkittava leikkaushoitoa (22). Vahvin indikaatio leikkaukselle on vaikea dysplasia makroskooppisessa limakalvomutuksessa (26).

Laajaa ulseratiivista koliittia sairastaville säännöllinen kolonoskopia tulisi aloittaa 7–10 vuoden sairastamisen jälkeen ja toistaa noin vuoden välein. Crohnin koliitissa ja vasemmanpuolen ulseratiivisessa koliitissa karsinoman riskin on arvioitu olevan pienempi, joten näissä tapauksissa seurantaväliä voidaan pidentää. (22)

Sigmoidoskopian käyttöä on osassa tutkimuksista pidetty hyödyllisenä täydentämään kolonoskopiaseuranta, jota kuitenkin tarvitaan määrittämään dysplasiat ja syövät proksimaalisesta suoletta (15, 31). Connellin ym. mukaan kahdella kolmasosalla karsinomapotilaista on tuumori perä- tai sigmasuolessa. Puolestaan 40 %:lla potilaista, joilla on dysplasia rektumissa tai sigmassa, on tuumori proksimaalisessa suolessa. Yhteensä siis 75 %:lla karsinomapotilaista on syövän esiaste tai syöpä perä- tai sigmasuolessa. (31)

Kolonoskopiaseuranta pidetään turvallisena vaihtoehtona proktokolektomialle (4). Sen avulla voidaan havaita ja hoitaa menestyksekkäästi syöpä ja sen esiasteet jo niiden varhaisessa vaiheessa (5). Lisäksi sen avulla suurin osa potilaista voi säilyttää paksusuolensa (4). Kolonoskopiaseurannan on todettu pidentävän selviytymisaikaa, koska se vähentää kolorektaalisyövästä johtuvia kuolemia (6, 21, 32).

2.4.2. Kolonoskopiaseurannan tehokkuus

Lashnerin suorittamassa retrospektiivisessä kohorttianalyysissä arvioitiin kolonoskopiaseurannan tehokkuutta. Tutkimuksessa verrattiin 91:tä vuosittain kolonoskopiaseurannassa käynyttä 95 henkilön kontrolliryhmään. Molempien ryhmien potilaat olivat sairastaneet vähintään kahdeksan vuotta laaja-alaista ulseratiivista koliittia. Seuranta näytti parantavan potilaiden kokonaisennustetta vähentämällä kuolleisuutta (6/91 vs. 14/95). Kuitenkin CRC-kuolleisuus oli seurantaryhmässä suurempi (4/91 vs. 2/95). Lisäksi seurantaan osallistuneille suoritettiin vähemmän kolektomioita (33 % vs. 51 %) ja ne tehtiin keskimäärin 4 vuotta myöhemmin kuin kontrolliryhmässä. (33)

Myös Choi ym. tutkivat seurantaan osallistuneiden eloonjäämistä verrattuna niihin jotka eivät ole ottaneet osaa seurantaan. He selvittivät 2 050 koliittipotilaan joukosta valitun 41 CRC:aan sairastuneen historian. Yhdeksäntoista potilasta oli osallistunut endoskopiaseurantaan. Seurantaan osallistuneiden karsinomat havaittiin aiemmin (Dukes A tai B 15/19 vs. 9/22, $p = 0,039$), selviytymisprosentti viiden vuoden kohdalla oli parempi (77,2 % vs. 36,3 %, $p = 0,026$) ja karsinoomakuolleisuus pieneni (4/19 vs. 11/22). (34)

Seurantaskopioiden aikaistamista tukee hollantilainen tutkimus, jossa 149 CRC-potilaan syövästä 33 (22 %) kehittyi ennen suositusten mukaista (8 tai 15 vuotta diagnoosista) seurantakolonoskopiaa. Mikäli ensimmäinen skopia olisi ollut 10 tai 20 vuoden kuluttua diagnoosista, olisi syöpä ehtinyt kehittyä 41 (28 %) potilaille ennen ensimmäistä skopiaa. (30)

Vuonna 2007 julkaistun Cochrane-katsauksen mukaan ei ole kuitenkaan pystytty vakuuttavasti osoittamaan, että endoskopiaseuranta lisäisi laaja-alaista koliittia sairastavien potilaiden eloonjääntiä. Kuitenkin on viitteet siihen, että seurantaendoskopiailla syöpä voidaan todeta varhaisemmin ja näillä potilailla näyttää myös olevan parempi ennuste. Seuranta myös saattaa vähentää koliittipotilaiden karsinomaan liittyvää kuolleisuutta. (35)

Huono seurantaohjelman noudattaminen kuitenkin vähentää sen tehokkuutta (11). Seurantaa rajoittavat mm. inhimilliset tekijät, kuten pelko, unohdus, perhe- tai työvelvoitteet, ikä, muut sairaudet ja muuttaminen paikasta toiseen (15).

3. AINEISTO

Aineistona on käytetty Pirkanmaan sairaanhoitopiirin alueella vuosina 1986–2007 esiintyneitä tulehduksellisia suolistosairauksia sairastavia potilaita, joilla on todettu kolorektaalidysplasia tai -syöpä vuosina 1993–2007. Asukkaita tällä alueella on 448 000, eli tutkimusaineisto kattaa noin kymmenyksen Suomen kokonaisasukasluvusta.

Tiedot dysplasioista ja syöivistä ovat peräisin Pirkanmaan sairaanhoitopiirin alueella pidetystä tulehduksellisia suolistosairauksia koskevasta rekisteristä. Rekisteriä on pidetty vuodesta 1986 lähtien ja siihen on talletettu tiedot potilaan oireiden alkamisajankohdasta, diagnoosista, patologis-anatomisista löydöksistä, taudin lokalisatiosta, lääkehoidosta, leikkaushoidosta, suoliston ulkopuolisista eli ekstraintestinaalisista manifestaatioista sekä seurannasta.

IBD-rekisteriä täydennettiin puuttuvilta osin keräämällä tietoja Pirkanmaan sairaanhoitopiirin laboratorokeskuksen PAD-näytteistä saaduista patologin lausunnoista ja potilaskertomuksista sekä Tampereen yliopistollisesta sairaalasta, että Hatanpään sairaalasta.

4. MENETELMÄT

Tampereen yliopistollisessa sairaalassa noudatetaan yleisiä kansainvälisiä suosituksia IBD-potilaiden kolonoskopiaseurannassa. Potilaiden kolonoskopiaseuranta aloitetaan 8 vuoden kuluttua sairauden alusta koko suolen tautia sairastavilla ja 15 vuoden kuluttua vasemmanpuoleista koliittia sairastavilla. Mikäli potilaalla on proktiitti, seuranta ei tarvita. Suolen limakalvolta otetaan biopsianäytteitä noin 10 cm:n välein yhteensä 20–30 kpl. Lisäksi otetaan erikseen näytteet muusta limakalvosta poikkeavista muutoksista. (36)

Biopsianäytteet lähetetään asiaan perehtyneen patologin arvioitaviksi, joka luokittelee mahdolliset dysplasiat epävarmoiksi, lieviksi tai vaikeiksi. Mikäli dysplasiaa ei todeta, kolonoskopia uusitaan 1–3 vuoden välein ja epävarmoissa dysplasioissa vuoden kuluttua. Kolonoskopia toistetaan 6–12 kk:n kuluttua, jos potilaalla todetaan toisen patologin varmistama lievä dysplasia. Mikäli dysplasia on vaikea tai todetaan toistuvasti lievä dysplasia, harkitaan kolektomiaa. (36)

Potilaista on kerätty tiedot oireiden ja taudin alkamisajankohdasta, taudin laajuudesta ja aktiivisuudesta, kolonoskopiakontrolleista sekä dysplasian että karsinooman diagnoosista, sijainnista sekä laadusta. Lisäksi on tallennettu tiedot potilaan lääkityksestä ja mahdollisista ekstraintestinaalisista manifestaatioista.

Laajuudeltaan taudit on luokiteltu koko suolen tautiin, vasemmanpuoleiseen koliittiin ja distaaliseen koliittiin. Dysplasioiden ja syöpien sijainti suolessa on jaoteltu seitsemään osaan: 1. ileum, 2. umpisuoli, 3. nouseva koolon, 4. poikittainen koolon, 5. laskeva koolon, 6. sigmasuoli ja 7. peräsuoli. Lääkityksessä otetaan huomioon tulehduksellisen suolistosairauden hoitoon tarkoitettut lääkkeet, joita potilas käyttää dysplasian diagnoosihetkellä. Aiempia lääkityksiä ja dysplasian diagnoosihetkellä jo lopetettuja lääkkeitä ei oteta huomioon.

Syövät on luokiteltu käyttäen Dukesein luokitusta. Dukese A:ssa kasvain rajoittuu suolen seinämään eikä ulotu seroosaan. Dukese B:ssä kasvain läpäisee koko suolen seinämän ulottuen seroosan pintaan tai perirektaalirasvaan. Dukese C:ssä puolestaan on etäpesäkkeitä suoliliepeen imusolmukkeissa ja Dukese D:ssä metastaaseja todetaan muualla kuin suoliliepeessä.

Kerätyt tiedot kootaan taulukoksi ja analysoidaan tilastotieteellisin menetelmin. Saatuja tuloksia verrataan soveltuvin osin aiemmissä tutkimuksissa saattuihin arvoihin sekä Suomen syöpärekisteristä saattuihin normaaliväestöä koskeviin arvoihin.

5. TULOKSET

Pirkanmaan sairaanhoitopiirin alueella vuodesta 1986 lähtien pidetyssä IBD-rekisterissä oli yhteensä 1 915 potilasta, joista 906 (47,3 %) oli naisia ja 1 009 (52,7 %) miehiä. Ulseratiivista koliittia sairasti 1 253 (65,4 %) potilasta ja Crohnin tautia 551 (28,8 %), ja 111:llä (5,8 %) oli todettu välimuotoinen koliitti. Potilaista 22:lla (1,1 %) todettiin syöpä seuranta-aikana. 442 potilaasta oli tieto dysplasian suhteen, joista 44:llä todettiin dysplasia. Henkilövuosia seurannan aikana kertyi yhteensä 24 583,8.

5.1 Kolorektaalikarsinoomat

Kolorektaalisyöpiä esiintyi 22 potilaalla, joista 10 (45,5 %) oli naisia ja 12 (54,5 %) oli miehiä. Syöpädiagnoosihetkellä potilaiden keskimääräinen ikä oli 58 (21–86) vuotta. Seurannan aikana kahdeksan (36,4 %) karsinoomaan sairastuneista potilaista kuoli. 16 (72,7 %) kolorektaalisyöpään sairastuneista potilaista sairasti haavaista paksusuolitulehdusta ja kuusi (27,3 %) Crohnin tautia. CU- ja Crohnin tauti-potilaiden välillä ei tilastollista eroa syöpään sairastumisen suhteen havaittu ($p = 0,475$).

5.1.1. Kolorektaalikarsinoomien ilmaantuvuus ja riski

IBD-potilaiden kolorektaalisyöpäinsidenssi oli 89,49 sataatuhatta henkilövuotta kohden (miehillä 94,83 ja naisilla 83,83). Kolorektaalisyöpien esiintymistä IBD potilailla verrattiin Suomen syöpärekisterin Pirkanmaan tietoihin, jonka perusteella IBD potilailla on kohonnut syöpäriski (SIR = 1,91, 95 %:n CI 1,199–2,896). Naisilla SIR = 1,99 (95 %:n CI 0,959–3,678) ja miehillä SIR = 1,85 (95 %:n CI 0,954–3,225). Naisten ja miesten välillä ei havaittu tilastollista eroa kolorektaalisyöpään sairastumisessa ($p = 0,861$).

Paksusuolen ja peräsuolen syöpäriskiä tarkasteltiin myös erillään. Paksusuolella suhteellinen syöpäriski IBD-potilailla on SIR = 2,21 (95 %:n CI 1,235–3,638) ja peräsuolella SIR = 1,47 (95 %:n CI 0,586–3,005).

5.1.2. Crohnin tauti ja kolorektaalikarsinooma

551:stä Crohnin tautia sairastavasta potilaasta kolorektaali syöpiä esiintyi yhteensä kuudella potilaalla. Näistä kaksi oli naisia ja neljä miehiä. Kolorektaalikarsinoomien insidenssi CD-potilailla oli 82,59 /100 000 henkilövuotta, naisilla 54,16/100 000 hv ja miehillä 111,97/100 000 hv. Suhteellinen syöpäriski oli naisilla SIR = 1,60 (95 %:n CI 0,186–5,557) ja miehillä SIR = 3,06 (95 %:n CI 0,838–7,878), yhteensä kaikkien potilaiden SIR = 2,35 (95 %:n CI 0,847–5,023).

Crohnin taudin koliittia sairastavilla syöpiä esiintyi yhteensä neljällä SIR = 3,62 (95 %:n CI 2,002–11,872), joista kaksi naisilla SIR = 3,86 (95 %:n CI 0,484–14,449) ja kaksi miehillä SIR = 3,42 (95 %:n CI 1,817–17,069). Potilailla, joilla koolonin lisäksi tautia esiintyi myös ileumissa, syöpiä esiintyi kahdella SIR = 2,22 (0,269–8,027). Näillä ei kuitenkaan tilastollista merkitystä havaittu. Potilailla, joilla Crohnin tauti sijaitsi mahasuolikanavan yläosissa, ei kolorektaalisyöpiä havaittu ollenkaan.

5.1.3. Ulseratiivinen koliitti ja kolorektaalikarsinooma

1 253 CU-potilaasta kolorektaalikarsinoomia ilmaantui 16:lle, joista kahdeksan oli naisia ja kahdeksan miehiä. Syöpien insidenssit CU-potilailla olivat 102,34 /100 000 hv, naisilla 109,37/ 100 000 hv ja miehillä 96,15/ 100 000 hv. Suhteellinen syöpäriski CU-potilailla puolestaan oli SIR = 1,99 (95 %:n CI 1,143–3,248), naisilla SIR = 2,47 (95 %:n CI 1,079–4,926) ja miehillä SIR = 1,67 (95 %:n CI 0,720–3,284).

CU-potilaiden syöivistä kymmenen (62,5 %) ilmaantui totaalikoliittia sairastaville, joilla SIR = 3,09 (95 %:n CI 1,499–5,747). Naisilla suhteellinen syöpäriski oli 3,28 (95 %:n CI 0,908–8,535) ja miehillä puolestaan SIR = 2,98 (95 %:n CI 1,101–6,530). Loput kuusi syöivistä ilmaantui vasemmanpuoleista koliittia sairastaville, joilla SIR = 1,75 (95 %:n CI 0,648–3,841). Näistä naisia oli neljä SIR = 2,68 (95 %:n CI 0,727–6,828) ja miehiä kaksi, SIR = 1,04 (95 %:n CI 0,127–3,802). Peräsuoleissa ei CU-potilailla syöpiä havaittu ollenkaan.

5.1.4. Kolorektaalikarsinoomien levinneisyysluokitus

Kolorektaalikarsinoomat jakautuivat eri luokkiin suhteellisen tasaisesti siten, että Dukes A:ta oli 18,2 % syöivistä, B:tä 27,3 %, C:tä 31,8 % ja D:tä 22,7 %. Eri luokkien välillä oli kuitenkin eroja tautiin sairastumisiän ja syövän diagnoosi-ikänsuhteen. Dukes A-luokan potilaat olivat vanhimpia sekä sairastuessaan tautiin (70,5 v), että syövän diagnoosihetkellä (80,8 v). Vastaavat luvut olivat Dukes B-luokkaan kuuluvilla 32,8 ja 50,7, Dukes C-luokassa 49,3 ja 65,9 ja Dukes D:ssä 20,6 ja 38,6. Kontrolleissa olivat käyneet Dukes A-luokan potilaista kaikki, kun taas eniten kontrolleista

pois jääneitä (57,1 %) oli Dukes C-luokassa. Dukes D-luokasta seuranta-aikana kuoli 80,0 %. Vastaava luku Dukes A-luokan potilailla oli 50%. (Taulukko 1)

Taulukko 1. Kolorektaalisyöpien levinneisyysluokitus IBD-potilailla.

Levinneisyys sluokka	N =	sairastumisikä (vuotta)	syöpä- diagnoosi-ikä (vuotta)	kontrollit (kpl)	dysplasiat (kpl)	kuolema (kpl)
Dukes A	4	70,5	80,8	4 (100,0%)	3 (75,0 %)	2 (50,0%)
Dukes B	6	32,8	50,7	4 (66,7%)	3 (50,0 %)	1 (16,7%)
Dukes C	7	49,3	65,9	3 (42,9 %)	1 (14,3 %)	1 (14,3 %)
Dukes D	5	20,6	38,6	3 (60,0 %)	0 (0,0 %)	4 (80,0%)
yhteensä	22	42,1	58,2	14 (63,6 %)	7 (31,8 %)	8 (36,4 %)

5.1.5. Riskitekijät kolorektaalikarsinoomille IBD-potilailla

Potilailla, joilla diagnosoitiin syöpä, sairastumisikä tulehdukselliseen suolistosairauteen oli keskimäärin 44,0 (\pm 16,6) vuotta, kun taas syöpään sairastumattomille tauti puhkesi keskimäärin 36,2 (\pm 22,0) vuoden iässä.

Kolorektaalisyöpään sairastuneilla IBD-potilailla taudin keston mediaani oli 15,50 ja syöpään sairastumattomilla 13,50. Kolorektaalisyöpään sairastuneet olivat siis sairastaneet IBD:tä noin kaksi vuotta pitempään. Tilastollisesti merkitsevää ($p = 0,595$) tämä ei kuitenkaan ollut. Keskimääräinen seuranta-aika syöpään sairastuneilla oli 16,00 vuotta ja sairastumattomilla 13,50 vuotta. Myöskään seuranta-ajoissa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa ($p = 0,954$).

Kolorektaalisyöpään sairastuneista potilaista 17:llä (77,3 %) oli koko suolen tauti ja viidellä (22,7 %) vasemman puoleinen koliitti. Syövät sijaitsivat yleensä (90,9 %) siellä missä tautikin. Ainoastaan kahdella potilaista, joilla oli vasemman puoleinen koliitti, syöpä diagnosoitiin muualta,

toisella kekumista ja toisella nousevasta koolonista. Karsinooman diagnoosihetkellä tauti oli aktiivinen kahdeksalla (36,4 %) potilaalla ja inaktiivi 14 (63,6 %) tapauksista.

Neljällä (18,2 %) potilaista oli CRC:n diagnoosihetkellä käytössä sulfasalatsiini, yhdellä näistä oli lisänä atsatiopriini. 12 (54,5 %) potilaalla oli käytössä 5-ASA, yhdellä näistä oli lisänä atsatiopriini ja immunosuppressiivilääkitys (infliksimumabi). Kortisonia oli käytössä yhdellä potilaalla syövän diagnoosivaiheessa. Viidellä (22,7 %) potilaalla ei ollut ollenkaan lääkettä käytössä kun syöpä diagnosoitiin.

Syöpään sairastuneista 14 (63,6 %) kävi kontroleissa, kun taas loput kahdeksan (36,4 %) olivat pudonneet seurannasta. Kahta (9,1 %) potilasta ei leikattu syövän toteamisen jälkeen, koska näillä tauti oli liian laajalle levinnyt, eikä täten ollut leikattavissa.

5.2. Dysplasiat

442 potilaasta, joista oli tieto dysplasian suhteen, 44:llä todettiin dysplasia seuranta-aikana.

Aineiston potilaista 214 (48,4 %) oli naisia ja 228 (51,6 %) oli miehiä. Todetuista dysplasioista lieviä oli 30 (68,2 %) ja vaikeita oli 14 (31,8 %). 290 potilasta (65,6 %) sairasti haavaista koliittia, 141 (31,9 %) Crohnin tautia ja yhdellätoista oli todettu välimuotoinen koliitti (2,5 %).

Haavaista paksusuolitulehdusta sairastavista potilaista 25:llä (8,6 %) todettiin lievä ja kymmenellä (3,4 %) vaikea dysplasia. Crohnin tautia sairastavista todettiin lieviä sekä vaikeita dysplasioita kumpiakin neljällä potilaalla (2,8 %). Välimuotoista koliittia sairastavista ainoastaan yhdellä (9,1 %) todettiin dysplasia, joka määriteltiin lieväksi.

Naisilla dysplasioita todettiin yhteensä 12 potilaalla (27,3%), joista kahdeksan (66,7 %) oli lieviä ja neljä (33,3 %) oli vaikeita. Dysplasioista miehillä oli 32 (72,7 %), joista lieviä oli 22 (68,8 %) ja vaikeita oli 10 (31,3 %).

Lievään dysplasiaan sairastuneista potilaista kenelläkään ei diagnosoitu syöpää. Potilaista, joilla todettiin vaikea dysplasia (n = 14), puolestaan kymmenellä (71,4 %) todettiin joko samalla hetkellä tai myöhemmin kolorektaalikarsinooma.

6. POHDINTA

6.1 Aineiston ja menetelmien kriittinen tarkastelu

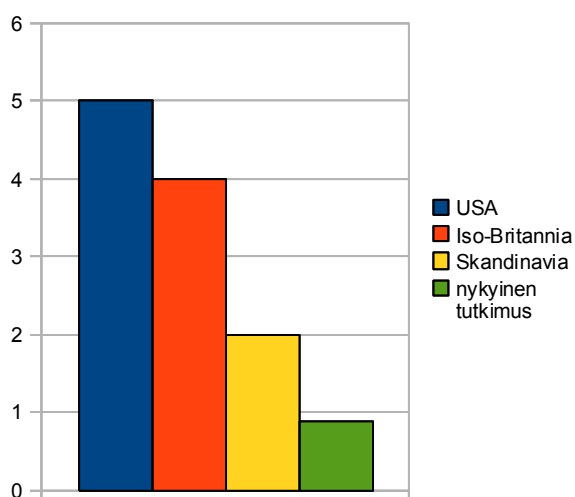
Tutkimusaineisto kattaa Suomen keskiosissa sijaitsevan Pirkanmaan sairaanhoitopiirin alueen IBD-potilaat. Yhteensä tällä alueella on asukkaita 448 000, joka on noin kymmenys Suomen kokonaisasukasluvusta. Aineisto vastaa hyvin Suomen koko väestöä, ja tulokset ovat siten yleistettävissä koko Suomen väestöön.

Dysplasiaan ja syöpään sairastuneet potilaat kerättiin Pirkanmaan sairaanhoitopiirin alueella pidetystä IBD-rekisteristä. Rekisterissä on kuitenkin osittaisia puutteita dysplasiatiedoissa ja näitä puutteita pyrittiin paikkaamaan Laboratoriokeskuksen PAD-näytteistä saaduista patologin lausunnoista sekä potilaskertomuksista. Kuitenkin todennäköisesti dysplasioista jäi edelleen osa aineiston ulkopuolelle. Sen sijaan kolorektaalisyöpätapaukset saatiin luotettavasti kartoitettua.

Koska tiedot kerättiin retrospektiivisesti, ei pystytty vaikuttamaan kirjattuihin tietoihin ja tämän vuoksi tiedot olivat osittain puutteellisia. Lisäksi potilaita on hoitanut usea eri lääkäri ja suolibiopsioita on tulkinnut useampi patologi, joten ei voida olla varmoja, että kaikki ovat toimineet ja kirjanneet tulokset samalla lailla. Tämä vaikuttaa erityisesti dysplasioiden tulkintaan. Sen sijaan IBD-potilaiden kolorektaalisyövän hoito on keskittynyt Tampereen yliopistolliseen sairaalaan, milloin tutkimukset ja tulkinta ovat olleet keskitetympiä.

6.2. IBD-potilaiden kolorektaalikarsinoomien ilmaantuvuus ja riski

Kolorektaalikarsinoomien riski tulehduksellisia suolistosairauksia sairastavilla potilailla on todettu kohonneeksi monissa aiemmissa tutkimuksissa. Myös meidän aineistomme tukee tätä väitettä. Aineistomme perusteella kolorektaalisyöpäriski IBD-potilailla oli noin kaksinkertainen normaaliväestöön verrattuna. Eaden et al. havaitsivat meta-analyysissään maantieteellisiä eroja kolorektaalisyöpien ilmaantuvuudessa (9). Meidän aineistomme antoi näihin verrattuna paljon matalammat arvot kolorektaalikarsinoomien insidenssille. Jopa Skandinavian arvoihin verrattuna insidenssi oli yli puolet matalampi (kuva 1). Eroa voisi selittää sillä, että aineistomme potilaat kävivät tunnollisesti kontroleissa ja söivät hyvin lääkkeensä, sekä sillä, että CU-potilaille tehdään taudin aktiivisuuden vuoksi kolektomioita Pohjoismaissa muita maita enemmän.



Kuva 1. Kolorektaalikarsinoomien insidenssien vertailu. Eaden ym. (9) vs. oma aineistomme.

Paksusuolisyövän riskin on aiemmissa tutkimuksissa havaittu olevan suurempi kuin peräsuolisyövän (10, 20). Myös meidän tutkimuksemme tukee väitettä, sillä paksusuolen suhteen syöpäriski oli yli kaksinkertainen verrattuna normaaliväestöön, kun taas peräsuolisyövän riskillä ei tilastollista merkitsevyyttä havaittu.

6.2.1. Crohnin taudin ja ulseratiivisen koliitin kolorektaalikarsinoomariski

Suurimmassa osassa tutkimuksia on havaittu, että Crohnin tautiin liittyy lisääntynyt syöpäriski (16, 18, 19). Kuitenkin myös päinvastaisia tutkimuksia löytyy (28). Oman aineistomme perusteella kohonnut kolorektaalisyöpäriski liittyi erityisesti Crohnin taudin koliittiin, jossa syöpäriski oli yli 3,5-kertainen.

Kuten yleisesti IBD-potilaiden kolorektaalisyövistä totesimme aineistomme antavan aiempia tutkimuksia matalammat insidenssit, on myös CU-potilailla havaittavissa sama suuntaus. Aineistossamme kolorektaalisyövän insidenssi oli vain kolmanneksen verrattuna laajassa meta-analyysissä (9) kuvattuun insidenssiin. Myös syöpäriski oli lisääntynyt CU-potilailla. Riski oli kaksinkertainen normaaliväestöön verrattuna. Tilastollinen merkitsevyys havaittiin tarkasteltaessa kaikkia CU-potilaita yhdessä sekä naisilla. Miehillä sen sijaan ei tilastollista merkitsevyyttä havaittu syöpäriskin suhteen.

Yhdysvaltalaistutkimuksen mukaan korkein riski syöpään sairastumisessa on potilailla, jotka sairastavat laaja-alaista tai totaalikoliittia. Vasemmanpuoleista koliittia sairastavilla puolestaan näyttäisi olevan keskitason riski, ja matalin riski oli proktiittipotilailla. (7) Meidän aineistomme antaa samansuuntaisia tuloksia. Syöpäriski oli totaalikoliittia sairastavilla kolminkertainen normaaliväestöön verrattuna. Vasemmanpuoleista koliittia sairastavilla riski oli vain puolitoistakertainen, eikä siinä havaittu tilastollista merkitsevyyttä. Aineistomme proktiittipotilaille ei puolestaan kehittynyt yhtään syöpää.

6.2.2. Kolorektaalikarsinoomien riskitekijöiden tarkastelua

Sairastumisiän vaikutuksella syöpien kehittymiseen on saatu erilaisia tuloksia. Osa tutkimuksista väittää, että sairastuminen nuorella iällä olisi riskitekijä syöpien synnylle (7, 19, 20). Toiset tutkimukset puolestaan ovat havainneet korkean iän taudin diagnoosihetkellä olevan riskitekijä syöpien kehittymiselle (5, 17). Meidän aineistossamme ei tilastollista merkitsevyyttä havaittu sairastumisiän suhteen.

Tarkasteltaessa puolestaan pelkästään syöpään sairastuneiden keskimääräisiä iäkiä jaoteltuna Dukes-luokituksen mukaisesti potilaat eri luokkiin. Näyttäisi Dukes A-luokan potilaiden keskimääräinen sairastumisikä olevan huomattavasti korkeampi kuin Dukes D-luokan potilailla (70,5 v. vs. 20,6 v.). Myös syövän diagnoosi-ikässä on samankaltainen löydös, keskimääräisten diagnoosi-ikäien ollessa 80,8 v. vs. 38,6 vuotta. Tässä on kuitenkin liian pieni potilasmäärä eri Dukes-luokkia kohden, että löydöstä voisi pitää merkitseväenä.

Taudin kestolla ei aineistossamme havaittu olevan vaikutusta kolorektaalisyöpien ilmaantumiselle, vaikka monissa muissa tutkimuksissa onkin havaittu sekä syöpien että dysplasioiden insdenssin kasvavan taudin keston myötä (4, 5, 17, 24, 29).

Taudin makroskooppisen sijainnin on todettu aiemmissa tutkimuksissa olevan yhteydessä dysplasioiden ja syöpien sijainnille (20). Aineistomme tukee väitettä, sillä 90,9 % syöivistä sijaitti siellä missä tautikin. Myös taudin aktiivisuuden on todettu lisäävän söypäriskiä (29, 30). Meidän aineistossamme puolestaan syöpään sairastuneista suuremmalla osalla (63,6 %) tauti oli inaktiivinen syövän diagnoosihetkellä

6.2.3. Dysplasioiden yhteys kolorektaalikarsinoomiin

Dysplasioiden on ajateltu olevan yhteydessä syöpien kehittymiseen (21, 22, 26). Erityisesti vaikean dysplasian esiintyvyyden on havaittu korreloivan syövän esiintymisen kanssa (22, 26). Meidän aineistomme tukee väitettä, sillä aineistomme potilaista, joilla oli todettu vaikea dysplasia, peräti 71,4 %:lla todettiin joko samalla tai myöhemmin kolorektaalikarsinooma. Lieviä dysplasioita sairastavilla ei meidän aineistomme perusteella nähty kohonnuttua riskiä syöville, koska yhdelläkään potilaista, jolla todettiin lievä dysplasia ei seurannan aikana kehittynyt syöpää.

7. JOHTOPÄÄTÖKSET

Kolorektaalisyövän riski on lisääntynyt erityisesti laaja-alaisessa koliitissa sekä ulseratiivisessa koliitissa että Crohnin taudissa. Omassa aineistossamme riski oli kuitenkin pienempi kuin kirjallisuudessa ja laajoissa tutkimuksissa on todettu. Tämä voi selittyä sillä, että potilaat ovat käyneet kontrolleissa ja noudattavat lääkitystä. Lisäksi Suomessa kuten muissakin Pohjoismaissa

tehdään CU-potilaille kolektomioita muita maita enemmän. Kuitenkin jopa 22 % kolorektaalisyövän saaneista ei käyttänyt lääkitystä ja 36,4 % oli pudonnut seurannasta.

Proktiittipotilailla puolestaan ei aineistossamme esiintynyt lainkaan kolorektaalisyöpiä. Myös aiemmissa tutkimuksissa on todettu peräsuolisyövän olevan harvinaisempi kuin kolorektaalisyövän. Näiden perusteella proktiittipotilaiden syöpäriski näyttäisi olevan koliittipotilaita pienempi, joka tulisi ottaa huomioon seuranta suuniteltaessa.

Nykykäytännön mukaan potilaille tehdään kolonoskopia vuosittain tai joka toinen vuosi potilaan sairastettua 15 vuotta vasemmanpuoleista koliittia tai kahdeksan vuotta totaalikoliittia. Tämä tarkoittaa, että Pirkanmaalla pitäisi tehdä 500 kolonoskopiaa vuosittain tai joka toinen vuosi. Pienempi kolorektaalisyövän riski viittaa siihen, että endoskopiaseuranta voisi nykyisestä vähentää ja seurannan tulisi keskittyä riskipotilaisiin. Näin voitaisiin vähentää potilaille koituvaa haittaa ja laskea kustannuksia, joita tiheä kolonoskopiaseuranta aiheuttaa.

LÄHTEET

1. Niemelä S. Tulehdukselliset suolistosairaudet. Kirjassa: Höckersted K, Färkkilä M, Kivilaakso E, Pikkarainen P. Gastroenterologia. Duodecim 2000, s. 347-375
2. Geboes K, Van Eyken P. Inflammatory bowel disease unclassified and indeterminate colitis: The role of the pathologist. *J Clin Pathol* 2009;62:201-5.
3. Hugot J-P. Inflammatory bowel disease: causes and consequences. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18 (3): 447-449.
4. 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.
5. Rozen P, Baratz M, Fefer F, Gilat T. Low incidence of significant dysplasia in a successful endoscopic surveillance program of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1995; 108: 1361-1370.
6. Lindberg J, Stenling R, Palmqvist R et al. Efficiency of colorectal cancer surveillance in patients with ulcerative colitis: 26 years' experience in a patient cohort from a defined population area. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2005; 40: 1076-1080.
7. Jess T, Loftus EV, Velayos FS, et al. Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2006; 130: 1039-46.
8. Karlén P, Löfberg R, Broström O, Leijonmarck CE, Hellers G, Persson PG. Increased risk of cancer in ulcerative colitis: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 1999;94: 1047-1052.
9. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001; 48: 526-535.
10. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliwer E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer*; 2001; 91(4):854-862.
11. Riegler G, Bossa F, Caserta L, Pera A, Tonelli F, Sturniolo G.c, Oliva L, Contessini Avesani E, Poggioli G. Colorectal cancer and high grade dysplasia complicating ulcerative colitis in Italy: A retrospective co-operative IG-IBD study. *Digestive and Liver Disease* 2003; 35: 628-634.
12. Lim CH, Dixon MF, Vail A, Forman D, Lynch DAF, Axon ATR. Ten year follow up of ulcerative colitis patients with and without low grade dysplasia. *Gut* 2003; 52: 1127-1132.
13. Kewenter J, Ahlman H, Hultén L. Cancer risk in extensive ulcerative colitis. *Annals of Surgery* 1978; 188(6): 824-828

14. Gyde SN, Prior P, Allan RN, Stevens A, Jewell DP, Truelove SC, Lofberg R, Brostrom O, Hellers G. Colorectal cancer in ulcerative colitis: a cohort study of primary referrals from three centres. *Gut* 1988; 29(2):206-217.
15. Lennard-Jones JE, Melville DM, Morson BC, Ritchie JK, Williams CB. Precancer and cancer in extensive ulcerative colitis: findings among 401 patients over 22 years. *Gut* 1990; 31(7):800-806.
16. Canavan C, Abrams KR, Mayberry J. Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2006; 23: 1097-1104.
17. Maykel JA, Hagerman G, Mellgren AF et al. Crohn's colitis: the incidence of dysplasia and adenocarcinoma in surgical patients. *Disease of the colon & rectum* 2006; 49(7): 950-957.
18. Jess T, Gamborg M, Matzen P, Munkholm P et al. Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: A meta-analysis of population-based cohort studies. *American Journal of Gastroenterology* 2005; 100: 2724-2729.
19. Ekobom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *Lancet* 1990; 336(8711): 357-359.
20. Gillen CD, Andrews HA, Prior P, Allan RN. Crohn's disease and colorectal cancer. *Gut* 1994; 35(5): 651-655.
21. Lakatos L, Mester G, Erdelyi S, David G, Pandur T, Balogh M, Fischer S, Vargha P, Lakatos PL. Risk factors for ulcerative colitis-associated colorectal cancer in Hungarian cohort of patients with ulcerative colitis: results of a population-based study. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12(3): 205-211.
22. Riddel RH, Goldman H, Ranshoff DF et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardised classifications with provisional clinical application. *Human pathology* 1983; 14: 931-966.
23. Jess T, Loftus EV, Velayos FS et al. Incidence and prognosis of colorectal dysplasia in inflammatory bowel disease: a population-based study from Olmsted County, Minnesota. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12(8): 669-676.
24. Lashner BA, Silverstein MD, Hanauer SB. Hazard rates for dysplasia and cancer in ulcerative colitis. Results from a surveillance program. *Digestive Diseases and Sciences* 1989; 34(10): 1536-1541.
25. Leidenius MHK, Kellokumpu IH, Husa AI, ym. Dysplasia and cancer in long-standing ulcerative colitis --an endoscopic and histologic surveillance programme. *Gut* 1991; 32: 1521-1525.
26. Rosenstock E, Farmer R, Petras R, ym. Surveillance for colonic carcinoma in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1985; 89(6): 1342-1346.

27. Blackstone M, Riddel R, Rogers BHG, ym. Dysplasia-associated lesion or mass (DALM) detected by colonoscopy in longstanding ulcerative colitis: an indication for colectomy. *Gastroenterology* 1980; 80: 366-374.
28. Fireman Z, Grossman A, Lilos P, Hacoheh D, Bar Meir S, Rozen P, Gilat T. Intestinal cancer in patients with Crohn's disease. A population study in central Israel. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1989; 24(3):346-50.
29. Jess T, Loftus EV, Velayos FS, Winther KV, Tremaine WJ, Zinsmeister AR et al. Risk factors fo colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease: A nested case-control study from Copenhagen county, Denmark and Olmsted county, Minnesota. *American journal of gastroenterology* 2007; 102: 829-836.
30. Lutgens MWMD, Vleggaar FP, Schipper MEI. High frequency of early colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gut* 2008; 57: 1246-1251.
31. Connell WR, Talbot IC, Harpaz N, Britto N, Wilkinson KH, Kamm MA, et al. Clinicopathological characteristics of colorectal carcinoma complicating ulcerative colitis. *Gut* 1994;35(10):1419-23.
32. Karlen P, Kornfeld D, Brostrom O, Lofberg R, Persson P-G, Ekbohm A. Is colonoscopic surveillance reducing colorectal cancer mortality in ulcerative colitis? A population based case control study. *Gut* 1998; 42(5): 711-714.
33. Lashner BA, Kane SV, Hanauer SB. Colon cancer surveillance in chronic ulcerative colitis: historical cohort study. *American Journal of Gastroenterology* 1990; 85(9):1083-1087.
34. Choi PM, Nugent FW, Schoetz DJ Jr, Silverman ML, Haggitt RC. Colonoscopic surveillance reduces mortality from colorectal cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1993; 105(2):418-424.
35. Collins PD, Mpofu C, Watson AJ, Rhodes JM. Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *The Cochrane Collaboration Volume (2)*, 2007.
36. Pikkarainen P, Karvonen A-L, Kunnamo I. Endoskopistin käsikirja. *Duodecim* 2002, s.125-126