



VIA MEDICA

www.gastroenterologia.viamedica.pl

Piotr EderKatedra i Klinika Gastroenterologii, Dietetyki i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Szpital Kliniczny im. Heliodora Święcickiego w Poznaniu

Choroba nowotworowa u pacjenta z nieswoistą chorobą zapalną jelit — zasady postępowania

Inflammatory bowel disease and cancer — current recommendations

STRESZCZENIE

Częstość występowania zarówno nieswoistych chorób zapalnych jelit (NChZJ), jak i nowotworów rośnie. Wyniki licznych badań wskazują także, że NChZJ oraz niektóre leki stosowane w ich terapii mogą sprzyjać rozwojowi powikłań onkologicznych. W niniejszym opracowaniu przedstawiono aktualny stan wiedzy, dotyczący czynników ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe w NChZJ, związane z przewlekłym zapaleniem w przewodzie pokarmowym, jak i z potencjalnym wpływem onkogennym wybranych leków immunosupresyjnych

ABSTRACT

The prevalence of both — cancer and inflammatory bowel disease (IBD) is increasing worldwide. There are many data showing that several drugs used in the treatment of IBD and IBD itself can increase the risk of oncological complications. In this review paper current knowledge concerning the relationship between chronic intestinal inflammation, usage of immunosuppressive or biological agents and cancer is presented. Current

recommendations on how to cope with IBD patients with previous or concomitant cancer are also discussed. Finally, we present the data on the influence of oncological treatment, including new immunotherapeutic molecules, on the course of IBD.

Gastroenterologia Kliniczna 2016, tom 8, nr 4, 119–130

Słowa kluczowe: leczenie immunosupresyjne, nieswoiste choroby zapalne jelit, nowotwór złośliwy, przeciwciała anti-TNF- α , tiopuryny

recommendations on how to cope with IBD patients with previous or concomitant cancer are also discussed. Finally, we present the data on the influence of oncological treatment, including new immunotherapeutic molecules, on the course of IBD.

Gastroenterologia Kliniczna 2016, tom 8, nr 4, 119–130

Key words: immunosuppressive treatment, inflammatory bowel disease, cancer, anti-TNF- α antibodies, thiopurines

WSTĘP

Choroby nowotworowe stanowią obok chorób układu sercowo-naczyniowego jedną z głównych przyczyn śmiertelności na świecie [1]. W odniesieniu do wielu schorzeń onkologicznych poznano czynniki ryzyka ich

występowania. Zidentyfikowano także wiele chorób, z którymi w specyficzny sposób związane jest zwiększone prawdopodobieństwo powikłań onkologicznych. Należy do nich zaliczyć między innymi nieswoiste choroby zapalne jelit (NChZJ) [1]. Pod tym pojęciem rozumiemy przede wszystkim wrzodziejące

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Piotr Eder
Katedra i Klinika Gastroenterologii,
Dietetyki i Chorób Wewnętrznych
UM im. K. Marcinkowskiego
w Poznaniu
Szpital Kliniczny im. Heliodora
Święcickiego
ul. Przybyszewskiego 49,
60–355 Poznań
tel.: 61 869 13 14
faks: 61 869 13 14
e-mail: piotr.eder@op.pl

zapalenie jelita grubego (WZJG) oraz chorobę Leśniowskiego-Crohna (ChLC). Istotą obu wskazanych jednostek chorobowych jest niekontrolowana aktywacja procesów immunologicznych, prowadząca do uszkodzenia struktury ściany przewodu pokarmowego, co skutkuje zaburzeniami jego funkcji [2]. Szczegóły tych zjawisk nie są dobrze poznane. Wydaje się jednak, że kluczową rolę odgrywa nieadekwatna odpowiedź immunologiczna na antygeny bakteryjne będące elementem mikrobioty jelitowej, u osób predysponowanych genetycznie w obecności bliżej niesprecyzowanych czynników środowiskowych [2]. Konsekwencją tych zjawisk jest przewlekłe zapalenie w ścianie przewodu pokarmowego, z możliwością rozwoju ogólnoustrojowych powikłań i wielu manifestacji pozajelitowych, takich jak między innymi zapalenie stawów, niedożywienie, osteoporoza, zaburzenia wzrastania u dzieci czy incydenty zakrzepowo-zatorowe [2, 3]. Innym możliwym powikłaniem jest rak jelita grubego czy rak dróg żółciowych u pacjentów z NChZJ chorujących na pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych. Jak pokazują jednak dane epidemiologiczne, to nie jedyne nowotwory złośliwe, do których może predysponować WZJG czy ChLC [1, 4]. Osobnym i niezwykle ważnym zagadnieniem jest także wpływ stosowanego leczenia NChZJ na ryzyko onkologiczne. Istnieją bowiem dowody na to, że niektóre grupy leków mogą się przyczyniać do rozwoju nowotworów złośliwych, niezależnie od przebiegu NChZJ. Pojawia się również wiele wątpliwości, jak skutecznie i bezpiecznie leczyć WZJG czy ChLC u pacjentów, którzy w przeszłości chorowali lub aktualnie chorują na nowotwór. Te pytania nabierają aktualności, jeśli weźmiemy pod uwagę fakt, że częstość występowania NChZJ stale rośnie [5]. Co więcej, lekarze gastroenterolodzy coraz częściej mają do czynienia z pacjentami z WZJG lub ChLC w podeszłym wieku, który jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju wielu schorzeń onkologicznych [6]. Te okoliczności powodują, że istnieje potrzeba usystematyzowania aktualnej wiedzy, dotyczącej problematyki onkologicznej u chorych z NChZJ. Znalazło to odzwierciedlenie w opublikowanych w 2015 roku zaleceniach *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO), dotyczących omawianego zagadnienia [7]. W niniejszym opracowaniu w dużej mierze oparto się na tych zaleceniach, ale dodatkowo uwzględniono najważniejsze prace, które ukazały się po roku 2015.

W celu lepszego zrozumienia złożonych zależności między NChZJ a chorobami nowotworowymi, zagadnienie to należy rozpatrywać w następujących aspektach:

- 1) ryzyko onkologiczne w NChZJ:
 - a) związane z przewlekłym zapaleniem w przewodzie pokarmowym oraz powikłaniami pozajelitowymi (ryzyko w przebiegu NChZJ),
 - b) związane ze stosowanym w NChZJ leczeniem;
- 2) leczenie NChZJ u pacjentów:
 - a) z chorobą nowotworową w przeszłości,
 - b) aktualnie chorujących na nowotwór złośliwy;
- 3) wpływ leczenia onkologicznego na przebieg NChZJ.

RYZYKO ONKOLOGICZNE W PRZEBIEGU NCHZJ

Gruczolakorak jelita grubego

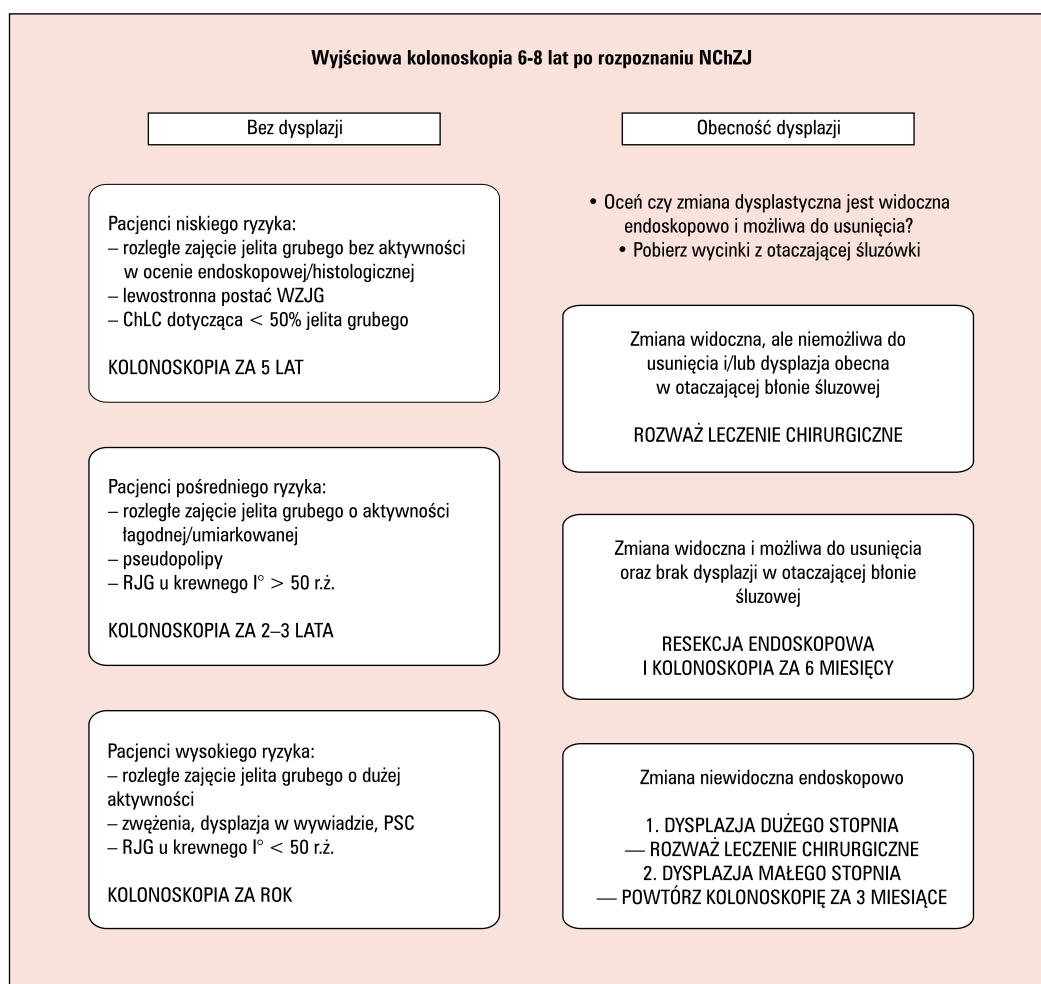
Najlepiej opisany w literaturze jest związek NChZJ z zachorowaniem na gruczolakoraka jelita grubego (RJG). Nowotwór ten różni się od sporadycznego RJG występowaniem u młodszych pacjentów, częstszą lokalizacją w proksymalnych częściach jelita grubego, większą częstością występowania raka synchronicznego (rozumianego jako obecność 2 lub więcej ognisk RJG jednocześnie) [1, 7, 8]. Dane epidemiologiczne, dotyczące zachorowalności na RJG w NChZJ nie są jednak jednolite i dotyczą przede wszystkim WZJG. W jednej z największych metaanaliz wykazano, że ryzyko RJG rośnie wraz z czasem trwania WZJG i wynosi: 2%, 8% i 18% odpowiednio po 10, 20 i 30 latach choroby [9]. Dysponujemy jednak coraz większą liczbą dowodów na zmniejszanie się częstości występowania RJG w NChZJ [8]. Co więcej, w jednym z populacyjnych badań, odnoszących się do grupy chorych z Danii, nie wykazano, aby zachorowanie na NChZJ istotnie zwiększało ryzyko RJG [10]. Trend ten jest najprawdopodobniej konsekwencją: 1) stosowania coraz skuteczniejszej farmakoterapii, której głównym celem jest zmniejszanie nasilenia procesu zapalnego w przewodzie pokarmowym (gojenie śluzówkowe i śródścienne), 2) wdrażania programów endoskopowego nadzoru onkologicznego, a także 3) lepszej znajomości wskazań do leczenia operacyjnego WZJG [8, 11]. Dlatego wydaje się, analizując wyniki najnowszych badań epidemiologicznych, że całkowite ryzyko zachorowania na RJG wśród chorych

z NChZJ w krajach rozwiniętych jest 1,5–2 razy większe niż w populacji ogólnej [12, 13]. Ryzyko to, mierzone standaryzowanym stosunkiem (współczynnikiem) zachorowalności (SIR, *standardized incidence ratio*), jest zależne od obecności określonych czynników sprzyjających, do których należy zaliczyć: zasięg zmian chorobowych (SIR 2,8 dla lewostronnej postaci WZJG v. 14,8 dla WZJG z zajęciem całego jelita grubego), czas trwania choroby, przewlekłą obecność aktywnego zapalenia w ocenie endoskopowej i/lub mikroskopowej, współistnienie pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych, obecność zwężeń i/lub pseudopolipów w jelicie, wywiad rodzinny obciążony występowaniem RJG [1, 14]. W zależności od obecności tych czynników, powinien być wdrażany odpowiedni nadzór endoskopowy. Zgodnie z zaleceniami ECCO pierwszą kolonoskopię w ramach tego nadzoru należy przeprowadzić u wszystkich chorych po 6–8 latach trwania WZJG, a także ChLC o lokalizacji okrężniczej [4, 7]. Dalszy nadzór nie jest wymagany jedynie w postaci E1 WZJG według klasyfikacji montrealskiej (zmiany zapalne ograniczone do odbytnicy). U chorych ze współistniejącym pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych badanie endoskopowe należy przeprowadzić w momencie diagnozy choroby i powtarzać raz w roku. Preferowaną techniką nadzoru jest wykonywanie klasycznej chromoendoskopii z pobraniem celowanych wycinków z podejrzanych zmian w jelicie grubym [4]. Za gorszą alternatywę uznaje się wykonywanie kolonoskopii wysokiej rozdzielczości w świetle białym i pobieranie biopsji z 4 kwadrantów co 10 cm oraz z każdej makroskopowo nieprawidłowej zmiany. Nie ma na razie dowodów na przydatność nowoczesnych technik obrazowania, jak obrazowanie wąskopasmowe (NBI, *narrow band imaging*) w nadzorze endoskopowym w NChZJ [4]. Kolonoskopie powinny być wykonywane w fazie remisji NChZJ, ale brak możliwości osiągnięcia poprawy klinicznej w wyniku zastosowanego leczenia nie powinien opóźniać momentu rozpoczęcia nadzoru. W razie stwierdzenia w kolonoskopii widocznej zmiany z dysplazją, konieczna jest ocena możliwości jej resekcji endoskopowej oraz pobranie wycinków z okolicznej płaskiej błony śluzowej. Proktokolektomię należy rozważyć w przypadku identyfikacji ognisk dysplazji, których nie można usunąć endoskopowo oraz jeśli dysplazję wykrywa się także w obrębie płaskiej śluzówki w sąsiedztwie widocznej

zmiany dysplastycznej [4, 7, 8]. Jeśli w pobranych przygodnie biopsjach z płaskiej błony śluzowej (bez obecności zmiany możliwej do identyfikacji w endoskopii) stwierdzana jest dysplazja dużego stopnia lub rak, należy kierować chorego do leczenia operacyjnego. Jeśli natomiast jest to dysplazja małego stopnia, konieczne jest wykonanie kontrolnego badania z użyciem techniki chromoendoskopii po 3 miesiącach [4]. Proktokolektomia jest wartościową opcją terapeutyczną także w sytuacjach, w których nie można w sposób wiarygodny przeprowadzić nadzoru endoskopowego, czyli u chorych z bardzo licznymi pseudopolipami jelita czy z obecnością istotnych zwężeń [8]. Warto jednak podkreślić, że decyzja o leczeniu operacyjnym w każdym przypadku powinna być zindywidualizowana, z uwzględnieniem między innymi wieku pacjenta czy schorzeń współistniejących. Zasady nadzoru endoskopowego w NChZJ podsumowano na rycinie 1.

Rak jelita u chorych po kolektomii

Proktokolektomia z wytworzeniem zbiornika jelitowego (IPAA, *ileal pouch-anal anastomosis*) jest postępowaniem z wyboru w przypadku kwalifikacji chorego z WZJG do leczenia operacyjnego [4]. W wybranych sytuacjach także w okrężniczej postaci ChLC wykonuje się subtotalną resekcję jelita grubego z wytworzeniem zespolenia ileorektalnego lub niekiedy z wyłonieniem na trwałe ileostomii i pozostawieniem kikuta odbytnicy. Okazuje się jednak, że nawet po tak radykalnych zabiegach resekcyjnych, pacjenci z NChZJ nie są wolni od ryzyka rozwoju raka jelita. Jedna z ostatnich metaanaliz i przeglądów systematycznych piśmiennictwa wykazała, że skumulowana częstość występowania raka zbiornika jelitowego, okolicy zespolenia ileorektalnego oraz kikuta odbytnicy wynoszą odpowiednio: 0,5%, 2,4% i 2,1% [15]. Za czynniki ryzyka powikłań onkologicznych w takich sytuacjach uważa się pozostawienie kikuta odbytnicy, długi czas trwania NChZJ, obciążony wywiad w kierunku występowania dysplazji lub RJG (zwłaszcza, jeśli RJG był powodem podjęcia leczenia operacyjnego), współwystępowanie pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych, obecność tzw. typu C błony śluzowej zbiornika jelitowego (rozumianej jako przewlekłe, aktywne zmiany zapalne z towarzyszeniem zaniku) [4, 16]. Dlatego u pacjentów, u których stwierdza się wskazane czynniki ryzyka, zaleca się przeprowadzanie



Rycina 1. Zasady onkologicznego nadzoru kolonoskopowego w nieswoistych chorobach zapalnych jelit [4, 7, 8]

WZJG — wrzodziejące zapalenie jelita grubego; ChLC — choroba Leśniowskiego-Crohna; RJG — rak jelita grubego; PSC (*primary sclerosing cholangitis*) — pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych

raz w roku oceny endoskopowej zbiornika jelitowego i kikuta odbytnicy. U pozostałych chorych, w przypadku braku innych wskazań do endoskopii, kontrolne badania powinny być przeprowadzane co 5 lat [4, 17].

Gruczolakorak jelita cienkiego

Gruczolakorak jelita cienkiego (RJC) jest rzadko występującym nowotworem, w przypadkach tak zwanych sporadycznych najczęściej lokalizującym się w dwunastnicy, dotyczącym zwykle pacjentów w wieku 50–70 lat [4]. Choroba Leśniowskiego-Crohna stanowi istotny czynnik ryzyka RJC, a współczynnik SIR wynosi według niektórych źródeł nawet 27 [1, 18]. Oznacza to, że częstość występowania RJC jest 20–30-krotnie wyższa u chorych z ChLC w porównaniu z populacją ogólną. Wykazuje on także pewne odmienne cechy w stosunku do typu sporadycznego, ponieważ dotyczy

młodszych pacjentów i lokalizuje się głównie w jelicie krętym [4]. Jest to spowodowane faktem, że za główny czynnik etiologiczny RJC w ChLC uznaje się przewlekłą, aktywną, niepoddającą się leczeniu postać choroby, z obecnością zwężeń w *ileum terminale* [8].

Wielu informacji na temat RJC w przebiegu ChLC dostarczyło jedno z najważniejszych badań, dotyczących problematyki onkologicznej w NChZJ — *Cancers Et Surrisque Associé aux Maladies inflammatoires intestinales En France* (CESAME) [18]. Było to prospektywne badanie obserwacyjne, w którym śledzono losy kohorty 19 486 pacjentów z NChZJ (w tym 11 759 z ChLC) przez ponad 3 lata we Francji. W tym czasie odnotowano 5 przypadków RJC, tak więc częstość ta znacznie przekraczała obserwowaną w populacji ogólnej [4, 18]. U wszystkich chorych obecne były aktywne zmiany zapalne w jelicie krętym, a mediana czasu od diagnozy ChLC do rozpoznania RJC wynosiła 11 lat.

W większości przypadków nowotwór był rozpoznawany w zaawansowanym stadium i charakteryzował się złym rokowaniem.

Z uwagi na trudną z diagnostycznego punktu widzenia lokalizację oraz obecność zwężeń w jelicie krętym, które mogą być cechą zarówno RJC, jak i ChLC, pełna wizualizacja tej okolicy w badaniu endoskopowym jest często niemożliwa [4, 8]. Dlatego wdrożenie skutecznego nadzoru onkologicznego w tej grupie chorych jest problematyczne. Proponuje się okresowe wykonywanie enterografii/enteroklyzy rezonansu magnetycznego (lub ileokolonoskopii z pobraniem wycinków, jeśli jest wykonalna), a za niepokojący objaw należy uznać nagle pogorszenie się przebiegu ChLC z pogłębieniem się obserwowanego przewężenia jelita [4]. W takiej sytuacji jedynie resekcja chirurgiczna może rozstrzygnąć, jaki jest charakter zwężenia i stanowi jednocześnie podstawowy zabieg leczący.

Rak odbytu i okolicy okołodbytowej

Pacjenci z NChZJ (głównie z ChLC) z obecnością aktywnych zmian zapalnych w obrębie odbytu, a także otaczających struktur, są narażeni na zwiększone ryzyko zachorowania na raka odbytu [4]. Większość przypadków stanowi rak płaskonabłonkowy, rzadziej występuje gruczolakorak [4, 19]. W odniesieniu do tego pierwszego podtypu zasadniczym czynnikiem sprzyjającym jest, oprócz przewlekłego zapalenia, zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV, *human papilloma virus*) [20]. Dlatego wszystkie okoliczności zwiększające prawdopodobieństwo tego zakażenia należy uznać za czynniki ryzyka raka odbytu w NChZJ. Są to między innymi: stosunki analne, duża liczba partnerów seksualnych, zakażenie wirusem zespołu nabytego niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*), leczenie immunosupresyjne, dodatni wywiad w kierunku innych HPV-zależnych nowotworów (np. rak szyjki macicy u kobiet), niski status socjoekonomiczny, palenie tytoniu [20].

Nieco odmiennym typem nowotworu złośliwego jest rak wywodzący się z przetoki okołodbytowej. Szacuje się, że występuje on u chorych z wieloletnim (> 10 lat) przebiegiem powiklanej nieogójącej się przetokami ChLC. W patogenezie tego nowotworu nie upatruje się związku z zakażeniem wirusem HPV [8].

Nie opracowano jak dotąd zaleceń odnośnie do zasad nadzoru u chorych z NChZJ

z grup ryzyka występowania raka odbytu i okolicy okołodbytowej. Powikłanie takie należy podejrzewać u chorego z przewlekłą, aktywną perianalną postacią ChLC, u którego nagle pojawiły się nowe objawy, takie jak ból czy krwawienie. Diagnostyka obejmuje szczegółowe badanie przedmiotowe (w tym badanie okolicy okołodbytowej w znieczuleniu z pobraniem licznych wycinków) oraz badania radiologiczne (rezonans magnetyczny, ewentualnie USG przezodbytnicze).

Rak dróg żółciowych i rak pęcherzyka żółciowego

Rak dróg żółciowych należy do najgorzej rokujących nowotworów złośliwych u człowieka. Większość danych epidemiologicznych wskazuje, że ryzyko rozwoju tego nowotworu jest 2–4-krotnie zwiększone u chorych z NChZJ [21]. Biorąc jednak pod uwagę tylko tych pacjentów, u których współistnieje pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, stanowiące najważniejszy czynnik ryzyka raka dróg żółciowych, prawdopodobieństwo zachorowania na ten nowotwór staje się ponad 150 razy większe niż w populacji ogólnej [22]. Za inne czynniki ryzyka uznaje się długi czas trwania NChZJ, spożywanie alkoholu i palenie tytoniu oraz obecność dysplazji i/lub RJG w wywiadzie u danego chorego [23]. Z uwagi na mało charakterystyczny przebieg kliniczny we wczesnych stadiach rozwoju i trudności z różnicowaniem z pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych, nadzór onkologiczny u tych pacjentów jest problematyczny. Najczęściej zaleca się wykonywanie raz w roku cholangiopankreatografii metodą rezonansu magnetycznego (MRCP, *magnetic resonance cholangiopancreatography*) lub badania ultrasonograficznego (USG) jamy brzusznej wraz z oznaczaniem stężenia w surowicy CA 19-9 [24, 25]. W przypadku nieprawidłowości w tych badaniach (obecność dominującego zwężenia w badaniach obrazowych lub wzrost CA 19-9), należy wykonać endoskopową wsteczną cholangiopankreatografię z pobraniem materiału do badania histologicznego lub cytologicznego [24]. Warto jednak podkreślić, że nawet wdrożenie takiego nadzoru nie poprawia w istotny sposób rokowania, które u pacjentów z rakiem dróg żółciowych jest złe.

W odniesieniu do raka pęcherzyka żółciowego, ryzyko zachorowania na ten nowotwór złośliwy dotyczy także pacjentów z NChZJ, u których współistnieje pierwotne stwardnia-

jące zapalenie dróg żółciowych [26]. Dlatego zaleca się w takich sytuacjach coroczne badania USG jamy brzusznej i kwalifikację do cholecystektomii także w przypadku polipów pęcherzyka żółciowego o średnicy < 1 cm (według niektórych zaleceń graniczną dopuszczalną średnicą polipa, kiedy można chorego objąć dalszą obserwacją, jest 5 mm) oraz w przypadku pogrubienia ściany pęcherzyka, budzącego istotne wątpliwości kliniczne [26].

RYZIKO ONKOLOGICZNE ZWIĄZANE ZE STOSOWANIEM W NChZJ LECZENIEM

Tiopuryny

Tiopuryny należą do najczęściej stosowanych leków immunosupresyjnych w NChZJ. Ich skuteczność w podtrzymywaniu remisji została wykazana w wielu badaniach, a profil bezpieczeństwa jest dobry [27]. Mechanizm działania tiopuryn polega głównie na wbudowywaniu się w strukturę DNA komórek intensywnie proliferujących, w tym komórek uczestniczących w reakcji zapalnej, co doprowadza do śmierci tych komórek między innymi na drodze apoptozy [28]. W związku z ingerencją leków w metabolizm DNA, są podstawy teoretyczne do możliwego wpływu promującego onkogenezę. Przeprowadzone do tej pory badania populacyjne zdają się taką hipotezę potwierdzać. Wykazano bowiem, że stosowanie tiopuryn może zwiększać ryzyko zachorowania na niektóre nowotwory złośliwe, takie jak: wybrane nowotwory hematologiczne, podstawnokomórkowy i płaskonabłonkowy rak skóry (NMSC, *non-melanoma skin cancer*), rak szyjki macicy czy nowotwory układu moczowego [4, 29].

Najwięcej danych dotyczy powikłań hematologicznych. Należy tu wymienić głównie chłoniaki nieziarnicze (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*), ostrą białaczkę szpikową i zespoły mielodysplastyczne [1]. W kohorcie CESAME wykazano, że stosowanie tiopuryn zwiększa ryzyko zachorowania na NHL nawet pięciokrotnie, a do czynników ryzyka należały wiek powyżej 65. rż., płeć męska i długi wywiad chorobowy NChZJ [30]. Co ważne, ryzyko to było odwracalne po odstawieniu leków. Jeśli chodzi o etiologię NHL, w większości przypadków kluczową rolę przypisuje się zakażeniu wirusem Epsteina-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*) [4]. Zakażenie to jest bardzo powszechne, nabywane zwykle w dzieciństwie, a przewlekłe nosicielstwo EBV dotyczy większości dorosłej populacji na świecie [31].

Wirus ten ma potencjał onkogenny, który może być wzbudzony między innymi w wyniku wdrożenia terapii immunosupresyjnej. Taka ścieżka patogenetyczna najprawdopodobniej dotyczy większości przypadków B-komórkowych NHL (najczęściej są to rozlane chłoniaki z dużych komórek B — DLBCL [*diffuse large B-cell lymphoma*]) u pacjentów z NChZJ stosujących tiopuryny [8]. Z dotychczasowych danych wynika, że NHL związane z tiopurynami mają zwykle lokalizację pozajelitową i dotyczą chorych EBV-seropozytywnych powyżej 30. roku życia [4]. Z jednej z metaanaliz wynika, że ryzyko zwiększenia zachorowania na NHL pojawia się w drugim roku stosowania tiopuryn i pozostaje stabilne pomimo dalszego stosowania leku [32]. Wyjątkiem w tej grupie są NHL, lokalizujące się w przewodzie pokarmowym, gdzie dodatkowym czynnikiem patogenetycznym wydaje się aktywny stan zapalny w jelicie [8]. Ten rzadko występujący podtyp NHL pojawia się zazwyczaj u mężczyzn w średnim wieku z ChLC o przetrwałej aktywności po 8 latach trwania choroby [33].

Odmiernym rodzajem choroby limfoproliferacyjnej związanej ze stosowaniem tiopuryn jest chłoniak, rozwijający się u młodych (< 35. rż.) mężczyzn, którzy nie są zakażeni wirusem EBV. Jeśli u takiego pacjenta w trakcie terapii immunosupresyjnej dojdzie do nowego zakażenia, istnieje ryzyko rozwoju agresywnego chłoniaka B-komórkowego (tzw. chłoniaka pomononukleozowego), przypominającego swym przebiegiem zespół limfoproliferacyjny sprzężony z chromosomem X [8, 30].

Najrzadziej występującym chłoniakiem jest wątrobowośledzionowy chłoniak z komórek T (HSTCL, *hepatosplenic T-cell lymphoma*), którego etiologia nie jest związana z zakażeniem EBV. W kohorcie CESAME odnotowano jeden taki przypadek [30]. Uważa się, że w grupie ryzyka zachorowania na HSTCL są młodzi mężczyźni, leczeni długotrwale terapią typu combo z zastosowaniem przeciwciała przeciw czynnikowi martwicy nowotworów-alfa (TNF- α , *tumor necrosis factor-alpha*) oraz tiopuryny [4]. Rokowanie w HSTCL jest bardzo złe.

Inną grupą nowotworów złośliwych, których patogenеза może być powiązana ze stosowaniem tiopuryn, są NMSC. Co ciekawe, w przeciwieństwie do NHL, w przypadku NMSC ryzyko zachorowania wydaje się pozostawać zwiększone także u osób, które zaprzestały terapii tiopurynami [1, 34]. Do innych czynników ryzyka należą między innymi jasna

karnacja skóry, ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe, podeszły wiek, obecność rozległych oparzeń skóry czy obciążony wywiad rodzinny w kierunku NChZJ [4].

Także zachorowania na raka szyjki macicy u kobiet z NChZJ występują nieznacznie częściej w przypadku stosowania tiopuryn [35]. Kluczowe znaczenie w patogenezie tego nowotworu ma jednak zakażenie wirusem HPV (głównie typami onkogennymi — 16 i 18) [4]. Wykrycie lub przechorowanie zakażenia HPV nie stanowi jednak bezwzględnego przeciwwskazania do terapii tiopurynami, poza przypadkami obecności rozległych kłykcin związanych z HPV. Konieczny jest natomiast w takich sytuacjach klinicznych intensywny nadzór ginekologiczny [4].

Ostatnią grupą nowotworów złośliwych, w odniesieniu do których stosowanie tiopuryn może wpływać na zachorowalność, wydają się niektóre nowotwory złośliwe układu moczowego [8]. Z badań dotyczących osób po przeszczepieniach narządowych, które otrzymywały leki immunosupresyjne, wiadomo, że dotyczy to raka nerki oraz raka pęcherza moczowego [36]. Również w duńskim badaniu z 2013 roku, w którym uwzględniono kohortę ponad 45 000 pacjentów z NChZJ, wykazano, że u chorych z NChZJ aktualnie leczonych azatiopryną częściej występowały nowotwory złośliwe układu moczowego [29].

Leki biologiczne

Spośród leków biologicznych, najczęściej stosowane są na świecie przeciwciała anti-TNF- α oraz, w ostatnich latach, przeciwciało wiążące integrynę $\alpha 4\beta 7$ — vedolizumab [27]. Nie wykazano jak dotąd jednoznacznie, żeby terapia anti-TNF- α wiązała się ze zwiększonym ryzykiem onkologicznym ocenianym całościowo. W jednej z największej analiz, poświęconej

temu zagadnieniu, w której oceniono kohortę ponad 4000 pacjentów z NChZJ otrzymujących leki anti-TNF- α , nie stwierdzono, aby ryzyko to było podwyższone niezależnie od wieku chorych, skumulowanej liczby otrzymanych dawek czy czasu, jaki minął od początku terapii [37]. Warto podkreślić, że nie ma w chwili obecnej dowodów, aby przeciwciała anti-TNF- α mogły być powiązane z zapadalnością na choroby limfoproliferacyjne, za wyjątkiem HSTCL, gdzie za czynnik zwiększający prawdopodobieństwo zachorowania uważa się długotrwałą terapię combo (lek anti-TNF- α oraz tiopuryna) [1, 4]. Są natomiast prace, w których wskazuje się na zwiększoną (około 1,5–2 razy) skłonność chorych poddanych terapii anti-TNF- α do zachorowania na czerniaka [1, 38]. Patogeneza tego zjawiska nie jest znana.

W momencie rozpoczęcia badań klinicznych nad przydatnością vedolizumabu w NChZJ istniały obawy, że lek ten, hamując w sposób specyficzny i selektywny lokalne reakcje zapalne w ścianie przewodu pokarmowego, może upośledzać immunologiczne mechanizmy kontrolujące nieprawidłową proliferację komórkową i w ten sposób sprzyjać zachorowalności na nowotwory jelita (np. RJG). W świetle aktualnych doświadczeń, po zastosowaniu leku u wielu tysięcy chorych z NChZJ, obawy te nie znalazły potwierdzenia. Nie wykazano także, aby vedolizumab zwiększał ryzyko rozwoju innych nowotworów złośliwych [39].

Dane na temat wpływu poszczególnych leków na ryzyko onkologiczne w NChZJ podsumowano w tabeli 1.

LECZENIE NChZJ U PACJENTÓW Z CHOROBA NOWOTWOROWĄ W PRZESZŁOŚCI

Ocena bezpieczeństwa terapii immunosupresyjnej, a zwłaszcza leczenia biologicznego,

Tabela 1. Leki stosowane w terapii nieswoistych chorób zapalnych jelit zwiększające ryzyko zachorowania na poszczególne nowotwory złośliwe [1]

Tiopuryny	Przeciwciała anti-TNF- α	Terapia combo (tiopuryny oraz przeciwciała anti-TNF- α)
<ul style="list-style-type: none"> • Chłoniaki niezziarnicze • Ostra białaczka szpikowa • Zespoły mielodysplastyczne • Rak płaskonabłonkowy i podstawno-komórkowy skóry • Rak szyjki macicy • Nowotwory złośliwe układu moczowego 	<ul style="list-style-type: none"> • Czerniak 	<ul style="list-style-type: none"> • Wątrobowo-śledzionowy chłoniak T-komórkowy

TNF (*tumor necrosis factor*) — czynnik martwicy nowotworów

Tabela 2. Ryzyko nawrotowości poszczególnych typów nowotworów złośliwych [7]

Ryzyko nawrotowości	Typ nowotworu złośliwego
Niskie (< 10%)	Rak szyjki macicy Rak tarczycy Chłoniak Rak jądra Przypadkowo wykryty bezobjawowy rak nerki
Pośrednie (11–25%)	Rak trzonu macicy Rak jelita grubego Rak prostaty Rak piersi
Wysokie (> 25%)	Rak pęcherza moczowego Mięsaki Czerniak Rak skóry Szpiczak mnogi Objawowy rak nerki

u pacjentów z NChZJ, którzy chorowali na nowotwór złośliwy w przeszłości, jest trudna z uwagi na fakt, że w większości badań klinicznych tacy chorzy nie byli włączani do analizy. W ostatnich latach pojawiło się kilka prac, które rzucają nowe światło na to ważne z praktycznego punktu widzenia zagadnienie. Z badania CESAME wynika, że sam fakt przechorowania nowotworu złośliwego zwiększa ryzyko ponownego zachorowania na nowotwór złośliwy w NChZJ [40]. Co ciekawe, jest to zazwyczaj nowotwór innego narządu niż pierwotny, a jeśli dotyczy tej samej lokalizacji anatomicznej, prezentuje zwykle inny typ histologiczny. W badaniu tym w grupie prospektywnie obserwowanych 17 047 pacjentów z NChZJ, 405 chorowało w przeszłości na nowotwór złośliwy. Okazało się w toku obserwacji, że ryzyko ponownego zachorowania na nowotwór (nowe zachorowanie lub nawrót choroby pierwotnej) nie różniło się między chorymi leczonymi i nieleczonymi tiopurynami. Podobne obserwacje pochodzą z retrospektywnej analizy, przeprowadzonej przez *New York Crohn's and Colitis Organisation* (NYCCO), w której oceniano ryzyko onkologiczne w grupie 333 pacjentów z NChZJ, z obciążonym wywiadem onkologicznym [41]. Okazało się bowiem, że stosowanie zarówno tiopuryn, leków anti-TNF- α , jak i obu tych grup leków jednocześnie, nie wiąże się ze zwiększonym prawdopodobieństwem ponownego zachorowania na nowotwór złośliwy. W metaanalizie opublikowanej na łamach *Gastroenterology*

w 2016 roku, w której uwzględniono łącznie grupę 11 702 chorych z chorobami zapalnymi, jak reumatoidalne zapalenie stawów, NChZJ i łuszczyca, także nie odnotowano wyższych odsetków powikłań onkologicznych u pacjentów obciążonych nowotworem złośliwym w przeszłości, niezależnie od stosowanego później leczenia immunosupresyjnego i/lub biologicznego [42].

Biorąc pod uwagę powyższe dane, można sformułować hipotezę, że stosowanie tiopuryn oraz leków anti-TNF- α jest w pełni bezpieczne u chorych, którzy przechorowali nowotwór. Należy jednak podkreślić, że dysponujemy wciąż zbyt niewielką liczbą dobrej jakości danych, żeby uznać takie stwierdzenie za w pełni uprawnione. Warto również zaznaczyć, że obserwacje te są zaskakująco odmienne od doświadczeń transplantologicznych, gdzie wykazano, że ryzyko powikłań onkologicznych związane z terapią immunosupresyjną w grupie pacjentów z obciążonym wywiadem w kierunku chorób nowotworowych jest podwyższone [43]. Także eksperci, autorzy cytowanych powyżej prac, odnoszących się do NChZJ, zalecają ostrożność w powszechnym stosowaniu leków wpływających na sprawność mechanizmów immunologicznych w omawianej podgrupie pacjentów [43].

Dlatego aktualne rekomendacje ECCO sugerują znaczną indywidualizację postępowania u pacjentów z NChZJ z obciążonym wywiadem onkologicznym [7]. Uważa się, że decyzja powinna być uzależniona z jednej strony od przebiegu WZJG i ChLC, a z drugiej — od rodzaju nowotworu, jaki występował u danego chorego. I tak — występowanie ciężkiej postaci NChZJ powinno skłaniać do wcześniejszego włączenia leczenia immunosupresyjnego i/lub biologicznego, podczas gdy w przypadkach lepiej rokujących, moment rozpoczęcia lub powrotu do terapii może być istotnie odroczone. Odroczenie leczenia immunomodulującego jest natomiast konieczne, jeśli u pacjenta występował nowotwór o niekorzystnym długotrwałym rokowaniu i o dużym potencjale nawrotowości.

W celu uproszczenia zasad postępowania, ECCO zaleca włączenie terapii immunosupresyjnej po okresie 2 lat od wyleczenia nowotworu złośliwego, ale w przypadku wybranych schorzeń onkologicznych sugeruje wydłużenie tego okresu do 5 lat [7, 44]. W tabeli 2 przedstawia ryzyko nawrotowości poszczególnych nowotworów złośliwych, które powinno być uwzględnione przy podejmowaniu decyzji

Tabela 3. Zasady wyboru leku w terapii nieswoistych chorób zapalnych jelit u pacjenta z nowotworem złośliwym w przeszłości, według *European Crohn's and Colitis Organisation* [7]

Typ nowotworu	Leki niewskazane	Leki do rozważenia	Można stosować
Chłoniak	Tiopuryny	Anty-TNF- α , MTX, steroidy	–
AML, zespoły mielodysplastyczne	Tiopuryny	Anty-TNF- α	MTX, steroidy
Czerniak	Anty-TNF- α	Tiopuryny, steroidy	MTX
NMSC	Tiopuryny	Anty-TNF- α , steroidy	MTX
Nowotwory układu moczowego	Tiopuryny	Anty-TNF- α	MTX, steroidy
Inne nowotwory	–	Tiopuryny, anty-TNF- α	MTX, steroidy

AML (*acute myeloid leukemia*) — ostra białaczka szpikowa; NMSC (*non-melanoma skin cancer*) — rak skóry niebędący czerniakiem; MTX (*methotrexate*) — metotreksat

o rozpoczęciu leczenia NChZJ po wyleczeniu choroby nowotworowej [7].

Jednocześnie ECCO wskazuje, jakie leki immunosupresyjne i/lub biologiczne powinny być preferowane u chorych z NChZJ, w zależności od typu choroby nowotworowej w wywiadzie (tab. 3) [7]. Warto podkreślić, że niemal we wszystkich przypadkach lekiem preferowanym może być metotreksat (z uwzględnieniem jednak rejestracji leku w chwili obecnej jedynie w ChLC). Jak dotąd nie ma bowiem jednoznacznych dowodów na zwiększone ryzyko onkologiczne u chorych ze schorzeniami reumatologicznymi, stosujących metotreksat [7, 8, 44]. W odniesieniu do NChZJ nie ma danych w tym zakresie.

LECZENIE NCHZJ U PACJENTÓW AKTUALNIE CHOROJĄCYCH NA NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY

Nie istnieją żadne usystematyzowane dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności poszczególnych grup leków, stosowanych w NChZJ, u pacjentów aktualnie chorujących na nowotwór złośliwy. Powszechnie uważa się, że z chwilą rozpoznania schorzenia onkologicznego należy przerwać leczenie immunosupresyjne i biologiczne co najmniej do czasu zakończenia terapii onkologicznej [1, 4]. Dotyczy to zwłaszcza sytuacji, w których planowane jest rozpoczęcie chemioterapii, co wynika z obaw o zwiększenie ryzyka działań niepożądanych. Postępowanie takie wydaje się bezpieczne dla chorych z NChZJ, dlatego że większość chemioterapeutyków może poprawiać przebieg WZJG czy ChLC [1, 4]. Do leków, których zazwyczaj nie trzeba odstawić, należą aminosalicylany [4]. Można stosować leczenie żywieniowe, a także steroidy działające miejscowo, ale możliwie jak najkrócej [7]. W wybranych przypadkach, jeśli interwencja

chirurgiczna jest postępowaniem skutecznie kończącym terapię onkologiczną, można nie przerywać leczenia immunosupresyjnego [4]. Terapię taką można w wyjątkowych sytuacjach kontynuować także u chorych ze szczególnie ciężką postacią NChZJ — wówczas lekami preferowanymi są przeciwciała anty-TNF- α , metotreksat, steroidy systemowe. Należy unikać stosowania tiopuryn [4, 7, 45].

WPŁYW LECZENIA ONKOLOGICZNEGO NA PRZEBIEG NCHZJ

Leczenie farmakologiczne

W pewnym uproszczeniu można stwierdzić, że istotą działania leczniczego chemioterapeutyków jest hamowanie i niszczenie komórek o dużym potencjale proliferacyjnym. Do takiej grupy należą oczywiście komórki nowotworowe, ale dotyczy to w znacznej mierze także komórek nacieku zapalnego w NChZJ. W tym fakcie upatruje się korzystnego wpływu większości chemioterapeutyków na przebieg WZJG czy ChLC, chociaż pogląd ten z oczywistych względów wynika bardziej z indywidualnych obserwacji klinicznych niż z badań naukowych [1, 4]. Ważnym elementem, który może zaburzać jednoznaczną ocenę wpływu chemioterapii na NChZJ jest kwestia działań niepożądanych niektórych leków stosowanych w onkologii. Przykładem może być 5-fluorouracyl czy irinotekan mogące powodować biegunkę [4]. W takich sytuacjach trudno ponad wszelką wątpliwość ustalić etiologię stwierdzanego objawu. Uważa się, że ważną rolę w diagnostyce różnicowej odgrywa ocena endoskopowa, a lekami przydatnymi zarówno w przypadku biegunki po chemioterapii, jak i biegunki w przebiegu NChZJ mogą być aminosalicylany [4].

Tabela 4. Przykłady działań, zmierzających do zmniejszenia ryzyka zachorowania na poszczególne typów nowotworów złośliwych u chorych z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit [4, 7, 53]

Typ nowotworu	Działania zapobiegawcze
Rak jelita grubego	<ul style="list-style-type: none"> • Właściwy nadzór endoskopowy • Właściwa kwalifikacja do leczenia chirurgicznego • Stosowanie aminosalicylanów w WZJG • Stosowanie kwasu ursodeoksycholowego u chorych z WZJG i pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych
Czerniak oraz rak skóry (NMSC)	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena dermatologiczna przed włączeniem terapii immunosupresyjnej i/lub biologicznej oraz okresowa kontrola w trakcie leczenia • Ochrona przed promieniowaniem UV
Rak szyjki macicy	<ul style="list-style-type: none"> • Wymaz cytologiczny przed włączeniem oraz w trakcie terapii tiopurynami • Szczepienia przeciw HPV u kobiet i mężczyzn zgodnie z lokalnymi zaleceniami
Chłoniaki	<ul style="list-style-type: none"> • Badanie statusu serologicznego w kierunku zakażenia EBV przed włączeniem tiopuryn u młodych mężczyzn i unikanie stosowania tiopuryn u osób EBV-seronegatywnych (zapobieganie chłoniakowi typu pomononukleozowego) • Ograniczenie czasu trwania terapii typu combo (lek anty-TNF-α stosowany łącznie z tiopurynami) maksymalnie do 2 lat u młodych mężczyzn (zapobieganie chłoniakowi typu HSTCL)

WZJG — wrzodziejące zapalenie jelita grubego; NMSC (*non-melanoma skin cancer*) — rak skóry niebędący czerniakiem; UV (*ultraviolet*) — ultrafioletowe; HPV (*human papilloma virus*) — wirus brodawczaka ludzkiego; EBV (*Epstein-Barr virus*) — wirus Epsteina-Barr; TNF (*tumor necrosis factor*) — czynnik martwicy nowotworów; HSTCL (*hepatosplenic T-cell lymphoma*) — wątrobowo-śledzionowy chłoniak T-komórkowy

Pewną nowością w onkologii jest immunoterapia, która znajduje coraz szersze zastosowanie w różnych wskazaniach. Przykładem mogą być tak zwane inhibitory punktów kontrolnych (*checkpoint inhibitors*) [46]. Są to zazwyczaj przeciwciała monoklonalne, które wiążą poszczególne cząsteczki, zaangażowane w kontrolę procesów immunologicznych. Molekułą taką jest CTLA-4 (*anti-cytotoxic T lymphocyte-associated protein-4*), której pobudzenie (zwykle przez cząsteczki CD80 i CD86) na powierzchni limfocytów hamuje aktywację tych komórek i wywołuje efekt immunosupresyjny [47]. Ipilimumab blokuje CTLA-4 i w ten sposób aktywuje odpowiedź immunologiczną, co usprawnia eliminację komórek nowotworowych. Innym lekiem z tej grupy o podobnym mechanizmie działania jest niwolumab — przeciwciało wiążące cząsteczkę PD-1 (*programmed cell death-1*) [46, 47]. Inhibitory punktów kontrolnych znalazły zastosowanie w terapii między innymi czerniaka czy niedrobnokomórkowego raka płuca [46]. W związku z aktywacją mechanizmów immunologicznych, leki te mogą jednak powodować działania niepożądane w postaci pogorszenia przebiegu chorób autoimmunizacyjnych czy wręcz mogą indukować objawy tych chorób u osób wcześniej zdrowych [48]. Opisano już wiele przypadków zapalenia jelita przypominającego NChZJ po inhibitorach immunologicznych punktów kontrolnych, a także dysponujemy przykładami ciężkich

zaostrzeń NChZJ w wyniku zastosowania tej formy immunoterapii [49]. Co ciekawe, w takich sytuacjach klinicznych obserwuje się zazwyczaj dobrą odpowiedź na steroidy, wykazano również możliwość skutecznego i bezpiecznego zastosowania infliksymabu i vedolizumabu [50, 51].

Radioterapia

Dane dotyczące bezpieczeństwa radioterapii narządów miednicy mniejszej w odniesieniu do chorych z NChZJ są nieliczne i niejednorodne [4]. W najbardziej aktualnej, jednoośrodkowej analizie wykazano, że pacjenci z NChZJ leczeni operacyjnie i poddawani teleradioterapii z powodu RJG są bardziej narażeni na wiele powikłań, takich jak krwawienie pooperacyjne, zaburzenia gojenia się rany, zakażenie okolicy perianalnej [4, 52]. W tej podgrupie może także dojść do zaostrzenia NChZJ. Dlatego pomimo małej liczby dowodów zaleca się ostrożność w stosowaniu tej formy terapii onkologicznej, szczególnie u chorych z ciężką okołoodbytową postacią ChLC, a także w przypadku WZJG o niekorzystnym przebiegu.

PODSUMOWANIE

Biorąc pod uwagę obserwowane aktualnie niepokojące trendy epidemiologiczne, dotyczące zarówno NChZJ, jak i chorób nowotworowych, niezwykle ważna jest wiedza

dotycząca zasad postępowania w przypadku powikłań onkologicznych u chorych z WZJG czy ChLC. Problem staje się jeszcze istotniejszy, jeśli weźmiemy pod uwagę fakt, że sama przewlekła zapalna choroba przewodu pokarmowego oraz stosowane w NChZJ leki mogą sprzyjać rozwojowi wielu nowotworów złośliwych. Dlatego podejmowane są próby zmniejszenia ryzyka wystąpienia powikłań onkologicznych w NChZJ, głównie poprzez szczegółowy nadzór nad pacjentami, a także odpowiedni dobór strategii terapeutycznej (tab. 4) [4, 7, 53].

W związku z wieloma wątpliwościami i niewielką liczbą badań, poświęconych przedstawionemu zagadnieniu, wiele zaleceń, zwłaszcza odnoszących się do postępowania z chorymi z NChZJ z nowotworem złośliwym w przeszłości lub aktywną chorobą nowotworową, może mieć charakter tymczasowy i będzie wymagać weryfikacji wraz z postępem wiedzy w omawianym temacie.

Piśmiennictwo

1. Axelrad JE, Lichtiger S, Yajnik V. Inflammatory bowel disease and cancer: The role of inflammation, immunosuppression, and cancer treatment. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(20): 4794–4801.
2. Sartor RB, Wu GD. Roles for Intestinal Bacteria, Viruses, and Fungi in Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases and Therapeutic Approaches. *Gastroenterology.* 2017; 152(2): 327–339.e4.
3. Colombel JF, Narula N, Peyrin-Biroulet L. Management Strategies to Improve Outcomes of Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology.* 2017; 152(2): 351–361.e5.
4. Jauregui-Amezaga A, Vermeire S, Prenen H. Use of biologics and chemotherapy in patients with inflammatory bowel diseases and cancer. *Ann Gastroenterol.* 2016; 29(2): 127–136.
5. Kaplan GG, Ng SC. Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2017; 152(2): 313–321.e2.
6. Shrestha MP, Ruel J, Taleban S. Healthcare maintenance in elderly patients with inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol.* 2017; 30(3): 273–286.
7. Annese V, Beaugerie L, Egan L, et al. ECCO. European Evidence-based Consensus: Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. *J Crohns Colitis.* 2015; 9(11): 945–965.
8. Beaugerie L, Itzkowitz SH, Beaugerie L, et al. Cancers complicating inflammatory bowel disease. *N Engl J Med.* 2015; 372(15): 1441–1452.
9. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut.* 2001; 48(4): 526–535.
10. Jess T, Simonsen J, Jørgensen KT, et al. Decreasing risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease over 30 years. *Gastroenterology.* 2012; 143(2): 375–381.e1; quiz e13.
11. Lutgens MW, van Oijen MGH, 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(4): 789–799.
12. Beaugerie L, Svrcek M, Seksik P, et al. CESAME Study Group. Risk of colorectal high-grade dysplasia and cancer in a prospective observational cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2013; 145(1): 166–175.e8.
13. Herrinton LJ, Liu L, Levin TR, et al. Incidence and mortality of colorectal adenocarcinoma in persons with inflammatory bowel disease from 1998 to 2010. *Gastroenterology.* 2012; 143(2): 382–389.
14. Ekbohm A, Helmick CG, Zack M, et al. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med.* 1990; 323(18): 1228–1233.
15. Derikx LA, Nissen LHC, Smits LJT, et al. Risk of Neoplasia After Colectomy in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016; 14(6): 798–806.e20.
16. Abdalla M, Landerholm K, Andersson P, et al. Risk of Rectal Cancer After Colectomy for Patients With Ulcerative Colitis: A National Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017; 15(7): 1055–1060.e2.
17. Jess T, Gomborg M, Matzen P, et al. Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100(12): 2724–2729.
18. Elriz K, Carrat F, Carbonnel F, et al. CESAME study group. Incidence, presentation, and prognosis of small bowel adenocarcinoma in patients with small bowel Crohn's disease: a prospective observational study. *Inflamm Bowel Dis.* 2013; 19(9): 1823–1826.
19. Slessor AAP, Bhangu A, Bower M, et al. A systematic review of anal squamous cell carcinoma in inflammatory bowel disease. *Surg Oncol.* 2013; 22(4): 230–237.
20. Glynne-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C, et al. European Society for Medical Oncology (ESMO), European Society of Surgical Oncology (ESSO), European Society of Radiotherapy and Oncology (ESTRO). Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Eur J Surg Oncol.* 2014; 40(10): 1165–1176.
21. Erichsen R, Jepsen P, Vilstrup H, et al. Incidence and prognosis of cholangiocarcinoma in Danish patients with and without inflammatory bowel disease: a national cohort study, 1978–2003. *Eur J Epidemiol.* 2009; 24(9): 513–520.
22. Singh S, Talwalkar JA. Primary sclerosing cholangitis: diagnosis, prognosis, and management. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013; 11(8): 898–907.
23. Tischendorf JJW, Meier PN, Strassburg CP, et al. Characterization and clinical course of hepatobiliary carcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Scand J Gastroenterol.* 2006; 41(10): 1227–1234.
24. Razumilava N, Gores GJ, Lindor KD. Cancer surveillance in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 2011; 54(5): 1842–1852.
25. Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME, et al. American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2015; 110(5): 646–59; quiz 660.
26. Said K, Glaumann H, Björnstedt M, et al. Gallbladder disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* 2008; 48(4): 598–605.
27. Mantzaris GJ. Thiopurines and Methotrexate Use in IBD Patients in a Biologic Era. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2017; 15(1): 84–104.

28. Karran P, Attard N. Thiopurines in current medical practice: molecular mechanisms and contributions to therapy-related cancer. *Nat Rev Cancer*. 2008; 8(1): 24–36.
29. Pasternak B, Svanström H, Schmiegelow K, et al. Use of azathioprine and the risk of cancer in inflammatory bowel disease. *Am J Epidemiol*. 2013; 177(11): 1296–1305.
30. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, et al. CESAME Study Group. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet*. 2009; 374(9701): 1617–1625.
31. Oh JK, Weiderpass E. Infection and cancer: global distribution and burden of diseases. *Ann Glob Health*. 2014; 80(5): 384–392.
32. Kotlyar DS, Lewis JD, Beaugerie L, et al. Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine and 6-mercaptopurine: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015; 13(5): 847–58.e4; quiz e48.
33. Sokol H, Beaugerie L, Maynadié M, et al. CESAME Study Group. Excess primary intestinal lymphoproliferative disorders in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012; 18(11): 2063–2071.
34. Peyrin-Biroulet L, Khosrotehrani K, Carrat F, et al. Cesame Study Group. Increased risk for nonmelanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011; 141(5): 16228.
35. Allegretti JR, Barnes EL, Cameron A. Are patients with inflammatory bowel disease on chronic immunosuppressive therapy at increased risk of cervical high-grade dysplasia/cancer? A meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015; 21(5): 1089–1097.
36. Gutierrez-Dalmau A, Campistol JM. Immunosuppressive therapy and malignancy in organ transplant recipients: a systematic review. *Drugs*. 2007; 67(8): 1167–1198.
37. Nyboe Andersen N, Pasternak B, Basit S, et al. Association between tumor necrosis factor- α antagonists and risk of cancer in patients with inflammatory bowel disease. *JAMA*. 2014; 311(23): 2406–2413.
38. Singh S, Nagpal SJ, Murad MH, et al. Inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014; 12(2): 210–218.
39. Bye WA, Jairath V, Travis SPL. Systematic review: the safety of vedolizumab for the treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017; 46(1): 3–15.
40. Beaugerie L, Carrat F, Colombel JF. Risk of new or recurrent cancer under immunosuppressive therapy in patients with IBD and previous cancer. *Gut*. 2014; 63(9): 1416–1423.
41. Axelrad J, Bernheim O, Colombel JF, et al. New York Crohn's and Colitis Organization. Risk of New or Recurrent Cancer in Patients With Inflammatory Bowel Disease and Previous Cancer Exposed to Immunosuppressive and Anti-Tumor Necrosis Factor Agents. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016; 14(1): 58–64.
42. Shelton E, Laharie D, Scott FI, et al. Cancer Recurrence Following Immune-Suppressive Therapies in Patients With Immune-Mediated Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2016; 151(1): 97–109.e4.
43. Beaugerie L, Peyrin-Biroulet L. No Excess Cancer Recurrence After Immunosuppressive Drugs in a Meta-analysis of Cohorts of Patients With Immune-mediated Diseases: A Mirage Related to Propensity Bias? *Gastroenterology*. 2017; 152(1): 304–306.
44. Cosnes J. What Should Be Done in Inflammatory Bowel Disease Patients with Prior Malignancy? *Dig Dis*. 2017; 35(1-2): 50–55.
45. Le PN, Greer JB, Oikonomou I, et al. IBD LIVE Case Series-Case 2: Previous Cancer in a Patient with Crohn's Disease: Is It Appropriate to Use Biologics and Immunosuppressants for IBD Treatment? *Inflamm Bowel Dis*. 2015; 21(6): 1401–1406.
46. Tao Z, Li S, Ichim TE, et al. Cellular immunotherapy of cancer: an overview and future directions. *Immunotherapy*. 2017; 9(7): 589–606.
47. Martin-Liberal J, Ochoa de Olza M, Hierro C, et al. The expanding role of immunotherapy. *Cancer Treat Rev*. 2017; 54: 74–86.
48. Haanen JB, Thienen Hv, Blank CU. Toxicity patterns with immunomodulating antibodies and their combinations. *Semin Oncol*. 2015; 42(3): 423–428.
49. Prieux-Klotz C, Dior M, Damotte D, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Colitis: Diagnosis and Management. *Target Oncol*. 2017; 12(3): 301–308.
50. Friedman CF, Proverbs-Singh TA, Postow MA. Treatment of the Immune-Related Adverse Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Review. *JAMA Oncol*. 2016; 2(10): 1346–1353.
51. Bergqvist V, Hertervig E, Gedeon P, et al. Vedolizumab treatment for immune checkpoint inhibitor-induced enterocolitis. *Cancer Immunol Immunother*. 2017; 66(5): 581–592.
52. Chang BW, Kumar AMS, Koyfman SA, et al. Radiation therapy in patients with inflammatory bowel disease and colorectal cancer: risks and benefits. *Int J Colorectal Dis*. 2015; 30(3): 403–408.
53. Bonovas S, Fiorino G, Lytras T, et al. Systematic review with meta-analysis: use of 5-aminosalicylates and risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017; 45(9): 1179–1192.