

Impact of medical treatment on the natural history of ulcerative colitis: **colectomy and cancer**

Denis Franchimont, Gastroenterology, Erasme, Brussels

La colite ulcéreuse est différente de la maladie de Crohn

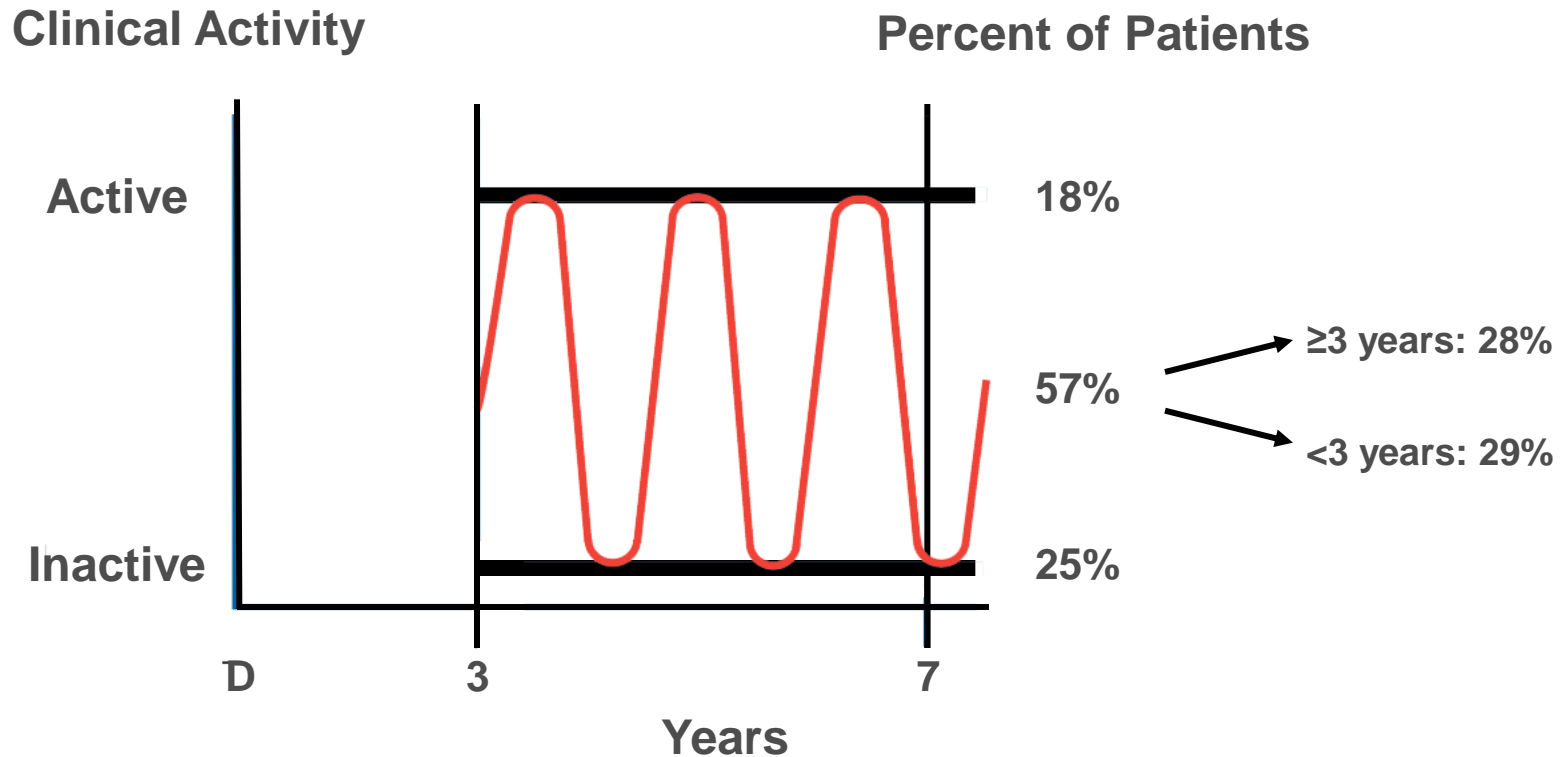
How different is UC from CD?

Ulcerative colitis

- Phenotypes
 - Disease location
 - Disease severity
- Disease evolution
 - In space: Regressive or Extensive
 - in time: versatile activity
- Cancer may be more prevalent

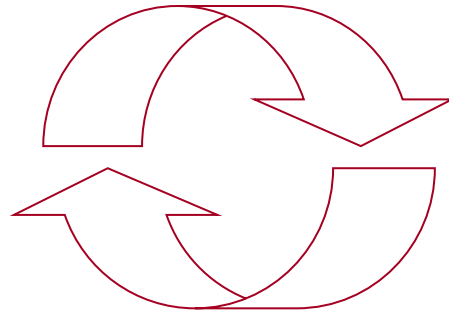
3 profiles d'activité de la colite ulcéreuse:

Fluctuating disease course 3 to 7 years after diagnosis (in %) (n = 600)



Une maladie progressive ou régressive: 3 localisations de la colite ulcéreuse

Légère



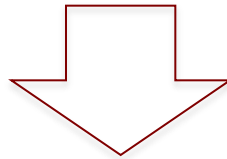
INFLAMMATION
Cycles

Poussées de la maladie

Sévère

Rectite ↔ Colite gauche ↔ Pancolite

La localisation
L'activité de la maladie
La durée de la maladie



Histoire naturelle
de la colite ulcéreuse

Impact des traitement sur l'histoire naturelle de la colite ulcéreuse

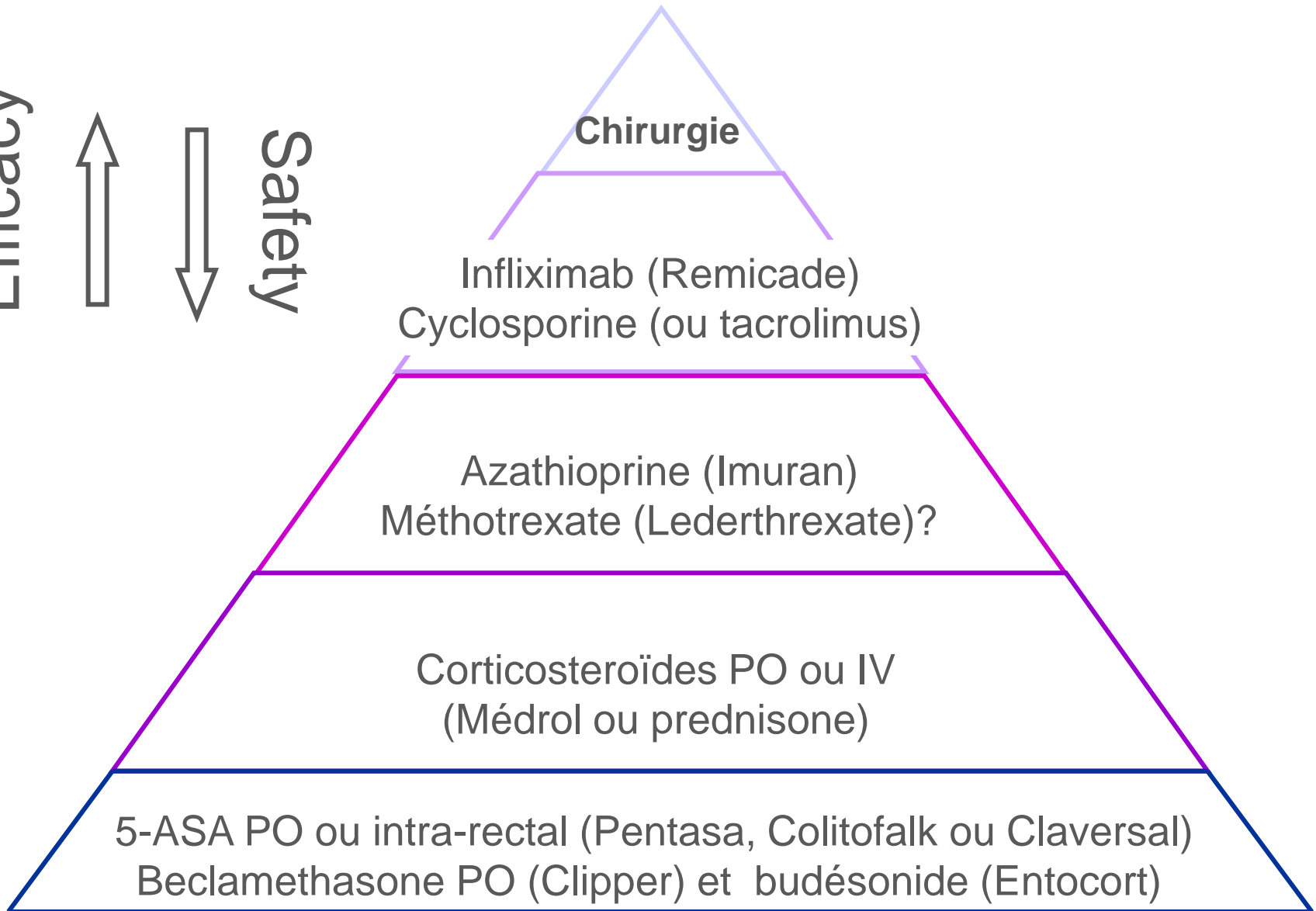
- La rémission à long terme
- La qualité de vie
- La colectomie
- Le cancer
- La mortalité

Algorithme pyramidal progressif du traitement de la colite ulcéreuse

Efficacy



Safety



L'impact des traitements dépendra la localisation et l'activité de la maladie

- Mild to moderate UC (proctitis, left colitis, ou pancolitis)
- Moderate to severe UC (proctitis, left colitis, ou pancolitis)
 - Chronic active steroid-dependent UC
 - Severe and fulminant UC
 - IV steroid-refractory UC

L'impact des traitements sur l'histoire naturelle de la colite ulcéreuse

- Quel est le risque de colectomie?
- Quels traitements préviennent la colectomie?
- Quel est le risque de cancer?
- Quels traitements préviennent le cancer?
- Quelle est la mortalité?
- Quelles recommandations pour notre pratique quotidienne?

L'impact des traitements sur l'histoire naturelle de la colite ulcéreuse

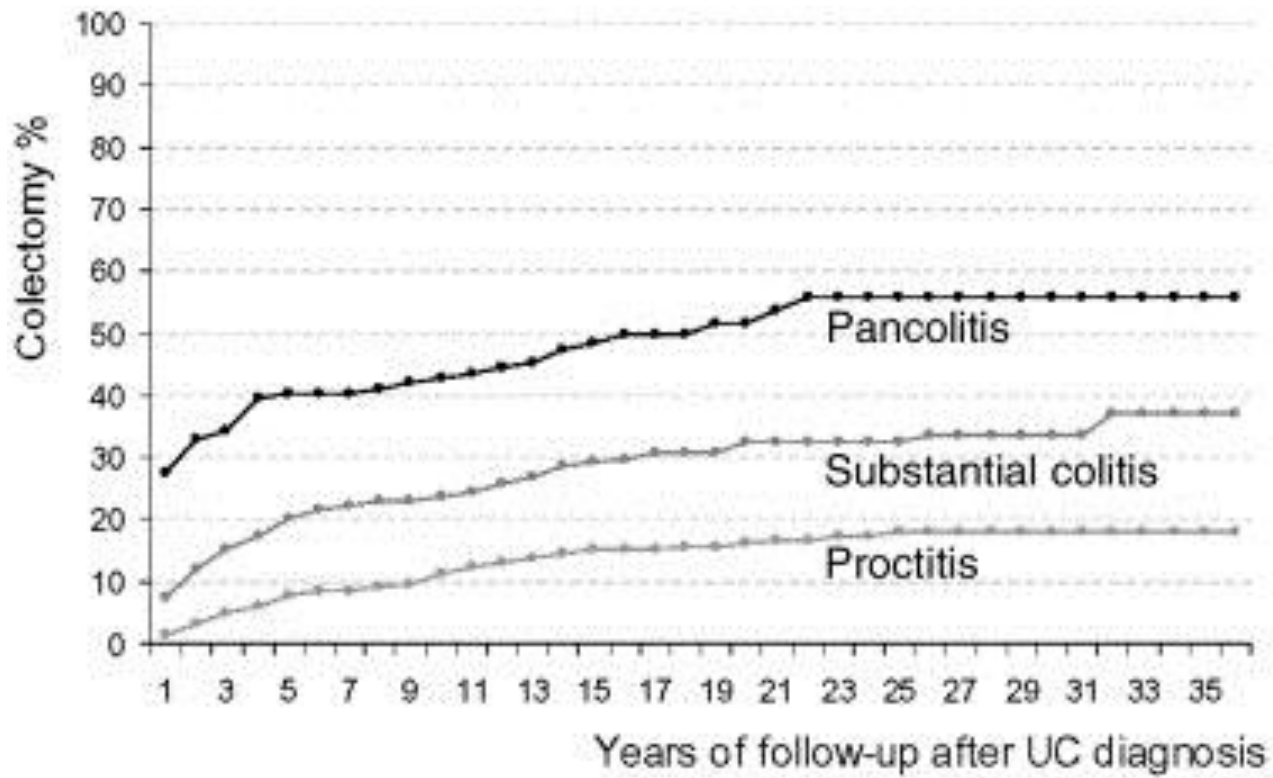
- Quel est le risque de colectomie?
- Quels traitements préviennent la colectomie?
- Quel est le risque de cancer?
- Quels traitements préviennent le cancer?
- Quelle est la mortalité?
- Quelles recommandations pour notre pratique quotidienne?

Indications for surgery (IPAA)

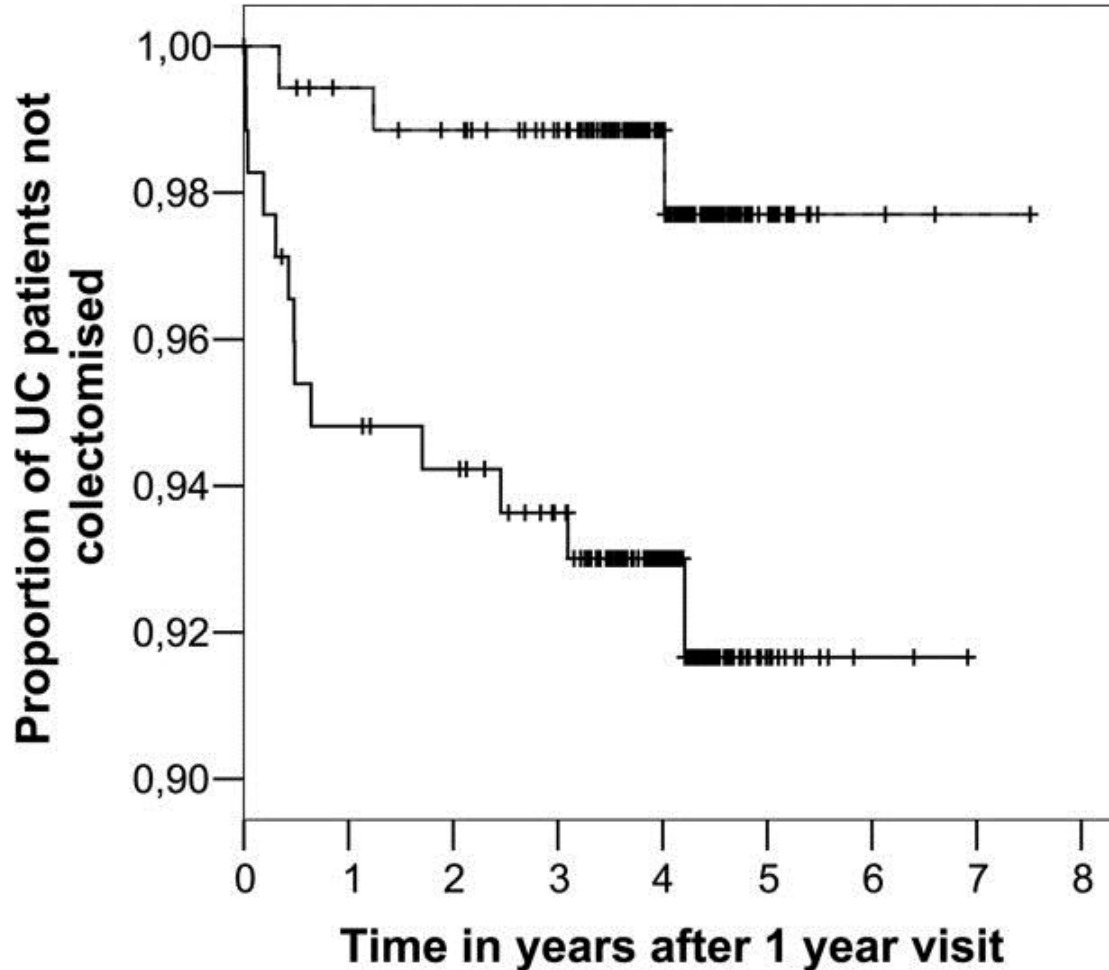
- Dysplasia and cancer
- Moderate-to-severe UC refractory to medical therapy
 - Chronic active (steroid-dependent) UC
 - Fulminant and severe UC
 - Acute hemorrhage (bleeding) refractory to treatment
 - Toxic megacolon (diameter > 11 cm)
 - Perforation

Risk of colectomy in 3 longitudinal population-based cohorts

- 1-year colectomy rate: 4-11%
 - 30% in severe and fulminant colitis
 - 65% of colectomies in the first two years
- 10-year colectomy rate:
 - 24% in Denmark
 - 10% in Norway (20% in pancolitis)
 - 10% in European cohorts (20% in pancolitis)



L'importance de la guérison (rémission) muqueuse sur la colectomie



L'impact des traitements sur l'histoire naturelle de la colite ulcéreuse

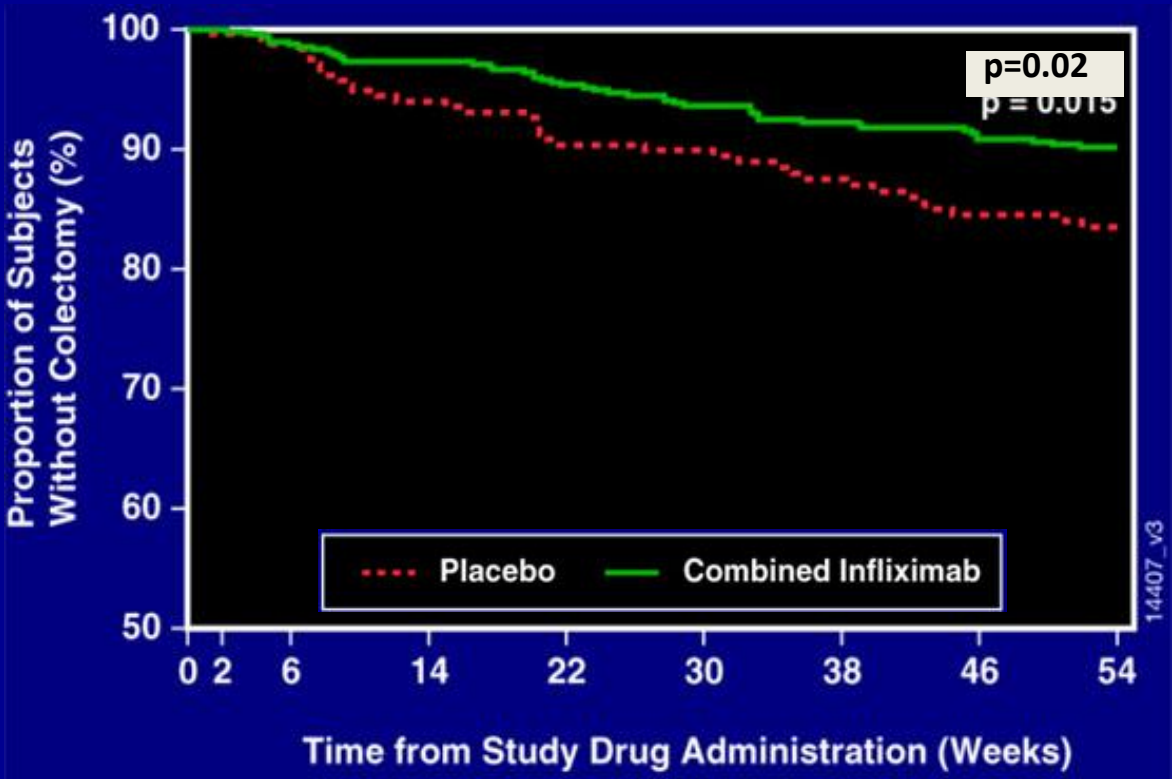
- Quel est le risque de colectomie?
- **Quels traitements préviennent la colectomie?**
- Quel est le risque de cancer?
- Quels traitements préviennent le cancer?
- Quelle est la mortalité?
- Quelles recommandations pour notre pratique quotidienne?

Indications for surgery (IPAA)

- Dysplasia and cancer
- Moderate-to-severe UC refractory to medical therapy
 - Chronic active (steroid-dependent) UC
 - Fulminant and severe UC
 - Acute hemorrhage (bleeding) refractory to treatment
 - Toxic megacolon (diameter > 11 cm)
 - Perforation

Impact of treatment on colectomy rate in
Moderate-to-severe UC

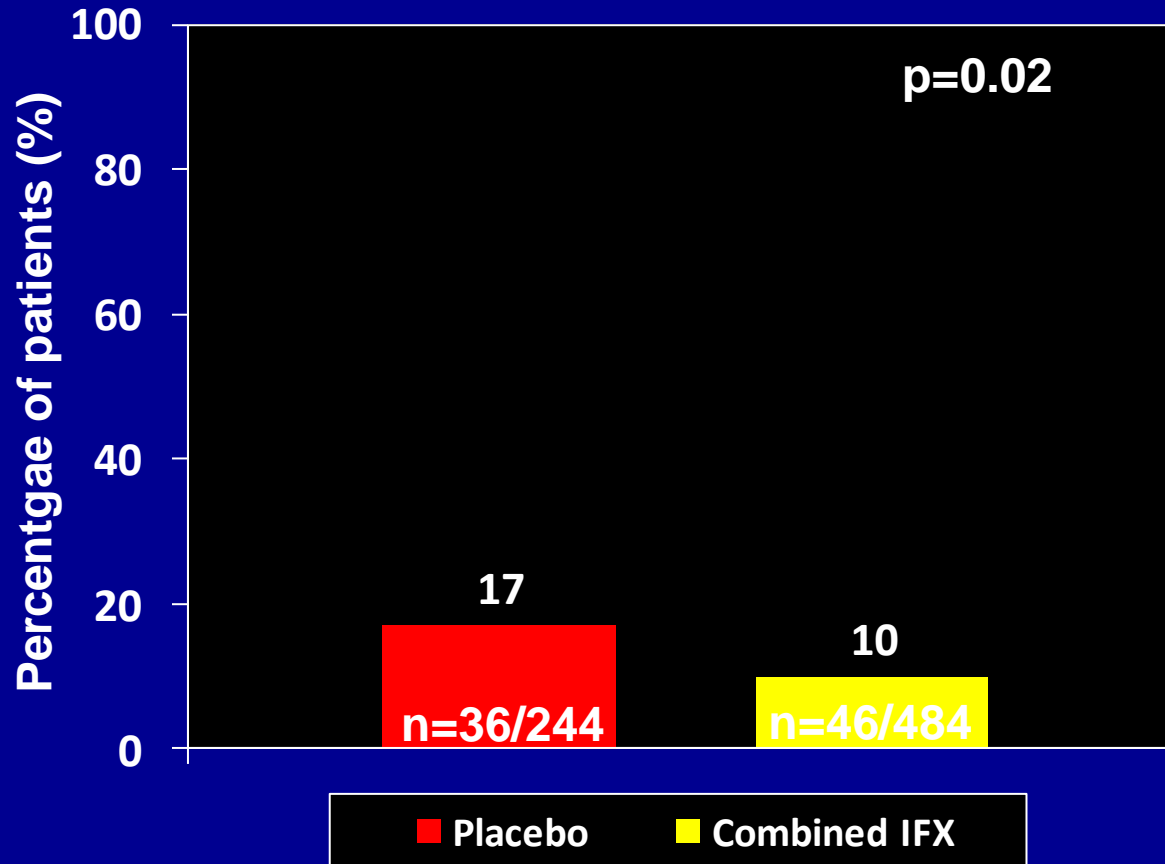
Primary endpoint: Time to colectomy*



No. at risk							
PBO	244/243/234	210	197	191	178	170	158
Combined IFX	484/484/477	457	443	419	401	391	372

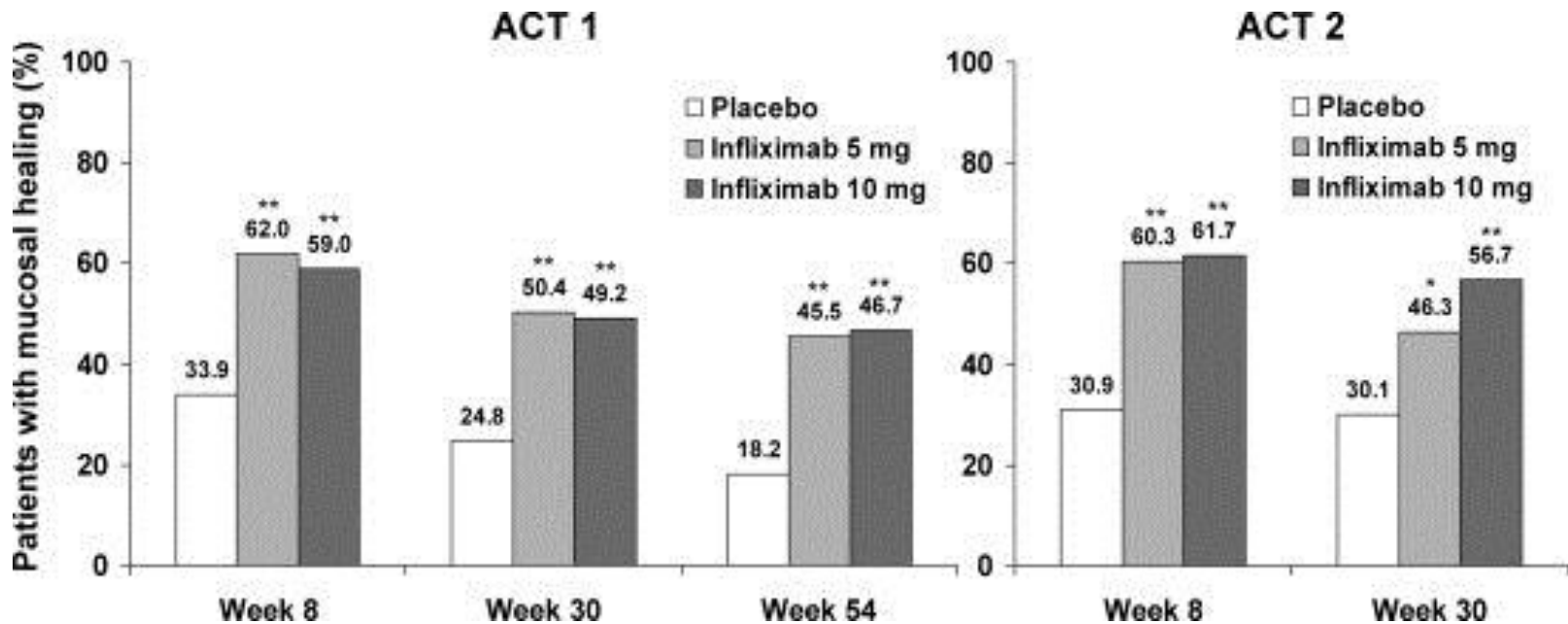
*630 of 728 pts (87%) had complete colectomy follow-up data through 54 weeks

Proportion of patients with colectomy through 54 weeks*



*Percentages were based on the Kaplan-Meier estimate, not on the actual cumulative incidence.

Mucosal Healing with infliximab In moderate-to-severe UC*



*** Patient population:**

5 –ASA refractory

AZA –refractory UC patients

Steroid-dependent UC patients

Impact of treatment on colectomy rate in
Severe and fulminant UC

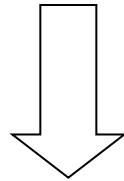
Prévalence de la poussée sévère

- 10-15% des colites ulcéreuses ¹
- Survenue à n'importe quel moment de l'évolution de la maladie ² :
 - inaugurale dans 21% des cas
 - jusqu'à 42 ans après le diagnostic

1. Edwards et al, Gut 1963

2. Gustavsson et al, Am J Gastro 2007

Severe UC

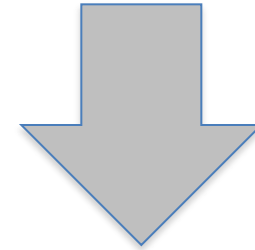


Admit + IV
steroids 3–5
days



IFX 0,2,6
or cyclosporine

Corticostéroïdes
(grade B)
Cyclosporine
(grade B)
Infliximab
(grade B)



Réduction de la
colectomie

Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression

A systematic literature search: **32** cohort studies and RCTs 1974–2006.

Patients required colectomy 27% [CI], 26%–28%)

Patients died 1% (95% CI, 0.7%–1.5%).

Table 2. Predictors of IVCS Failure in Severe UC: Summary of Systematic Evaluations

	Lindgren (16)	Gulati (17)	Lennard-Jones (18)	Travis (19)	Oshitani (20)	Chakravarty (21)	Seo (23)	Carbonnel (30)	Truelove (5)	Ho (32)	Choquet (24)	Oshitani (33)	Benazzato (25)	Kumar (29)	Elloumi (22)	Daperno (31)	Spicer (26)	Spicer (27)	Meyers (28)
Day of evaluation	3	1	1	3	1	1	1	1	1	1–3	1	?	1	1–2	3	1	1	1	1
Disease characteristics																			
Disease extent		+			+	+			+										+
Disease duration																			
Duration of present attack								+											+
No. of previous attacks									+		+	+							
Previous oral steroids																	+		
Patient characteristics																			
Sex															+				
Temperature	+	+	+										+			+	+	+	
Pulse rate		+	+				+						+			+	+	+	
Stool frequency	+	+	+	+		+	+			+					+	+	+	+	+
Blood in stool	+																		
Stool frequency change													+						
Pedal edema														+					
Laboratory results																			
CRP	+			+	+								+	+		+			+
ESR						+							+						+
Albumin		+	+		+	+	+			+	+							+	+
Hemoglobin							+							+					+
WBC																+			
Prothrombin														+					
Fibrinogen														+					
Total protein					+														
Cholinesterase					+														
Imaging																			
Radiologic assessment		+	+		+					+				+					+
Endoscopy					+			+				+							

ESR, erythrocyte sedimentation rate; WBC, white blood cells.

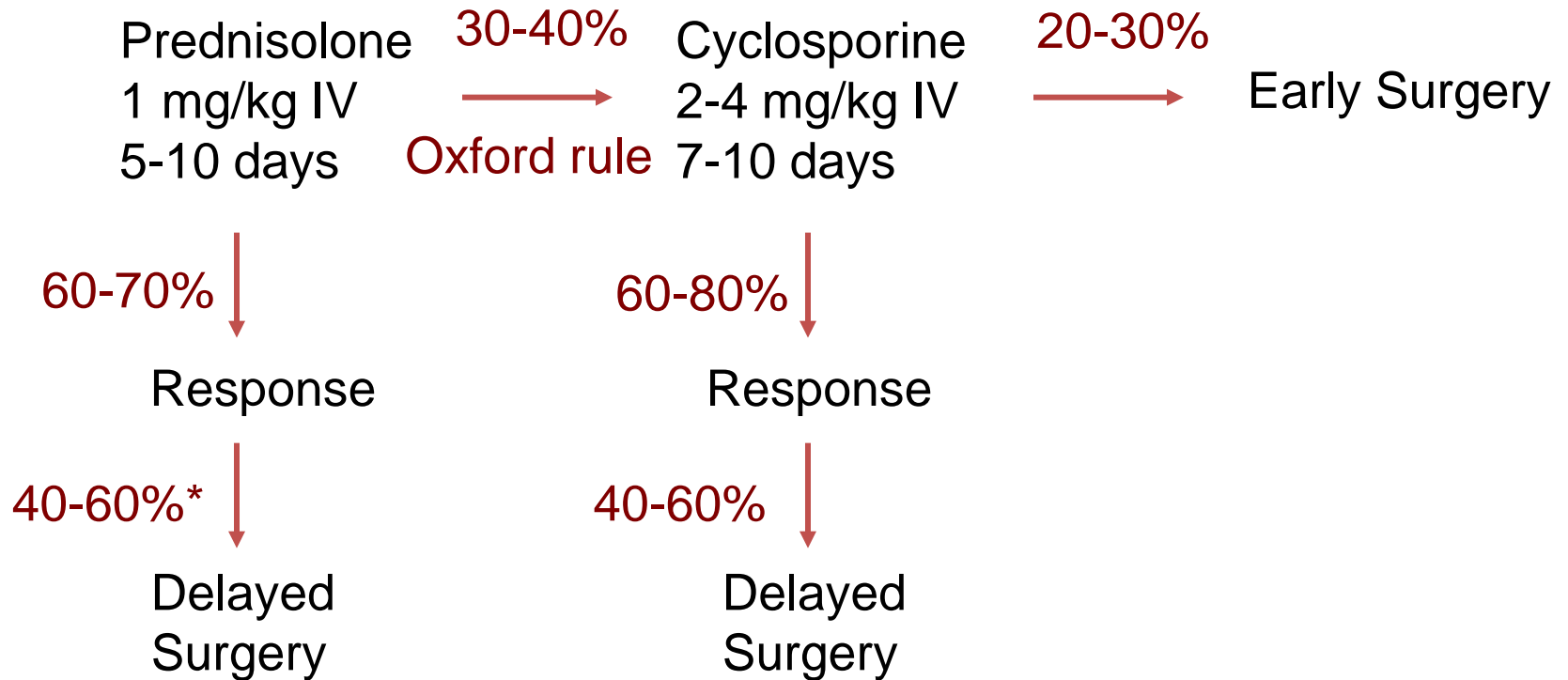
Réponse initiale à la ciclosporine

	Lichtiger 4mg/kg/j	Van Gossum 2mg/kg/j	D'Haens 4mg/kg/j	Van Assche 2-4mg/kg/j
n	11	29	14	38
n réponse	9	20	9	32
% réponse	82	68	64	84-6

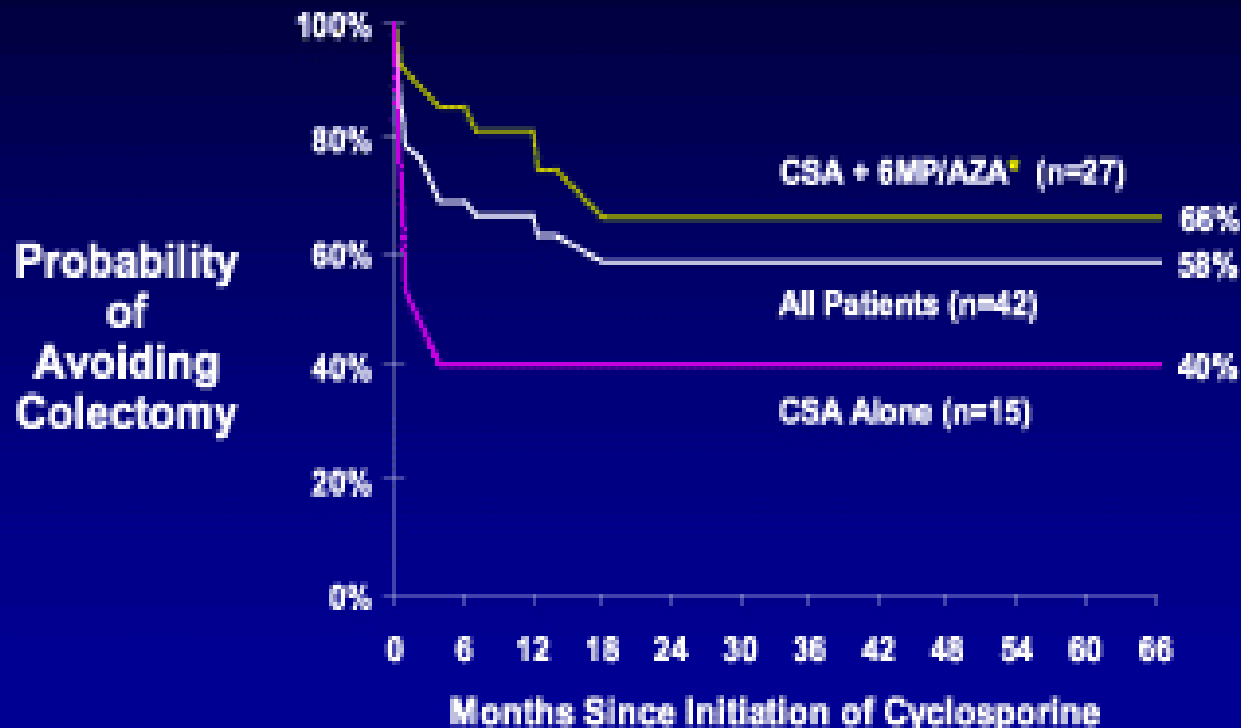
Après 7-14 jours

Lichtiger et al, NEJM 1994
Van Gossum, et al. 1997
D'Haens et al, Gy 2001
Van Assche et al, Gy 2003

Cyclosporine in Severe UC



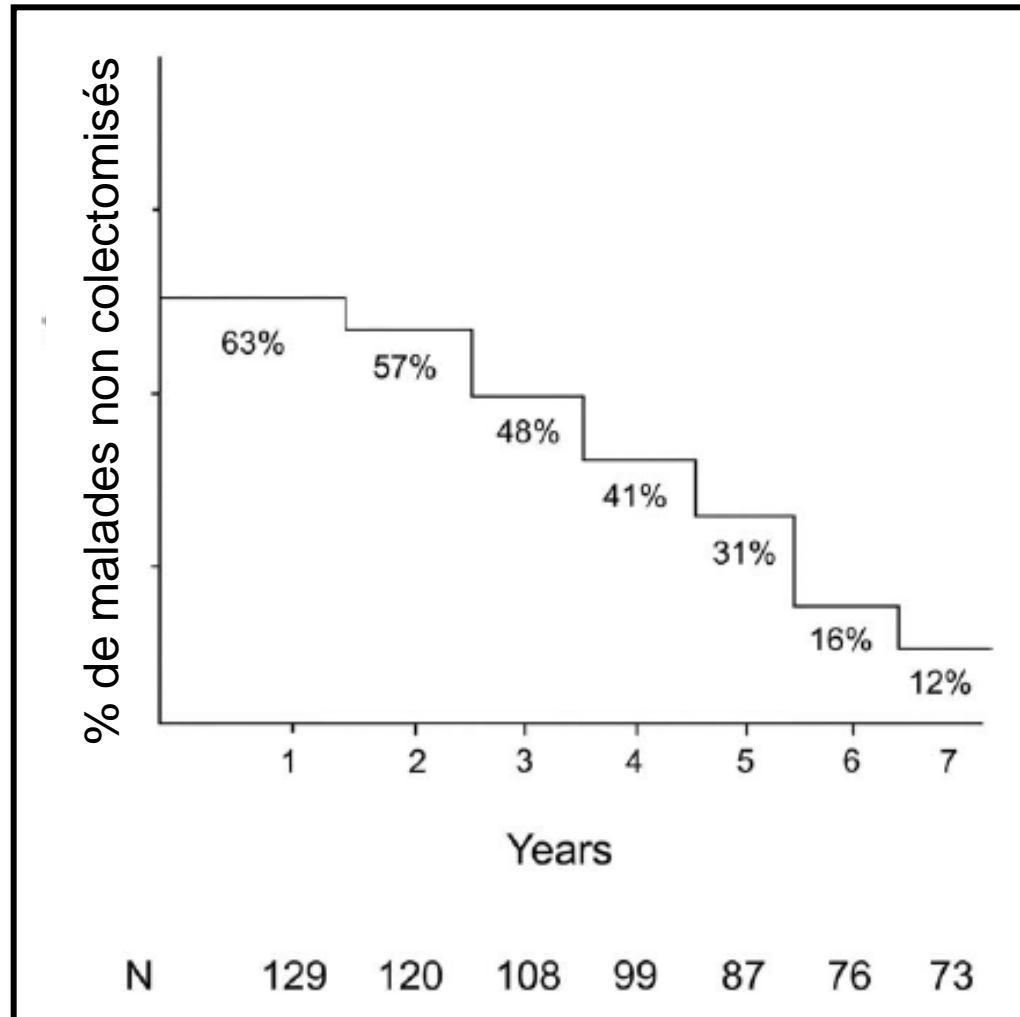
Avoidance of Colectomy After Cyclosporine Induction

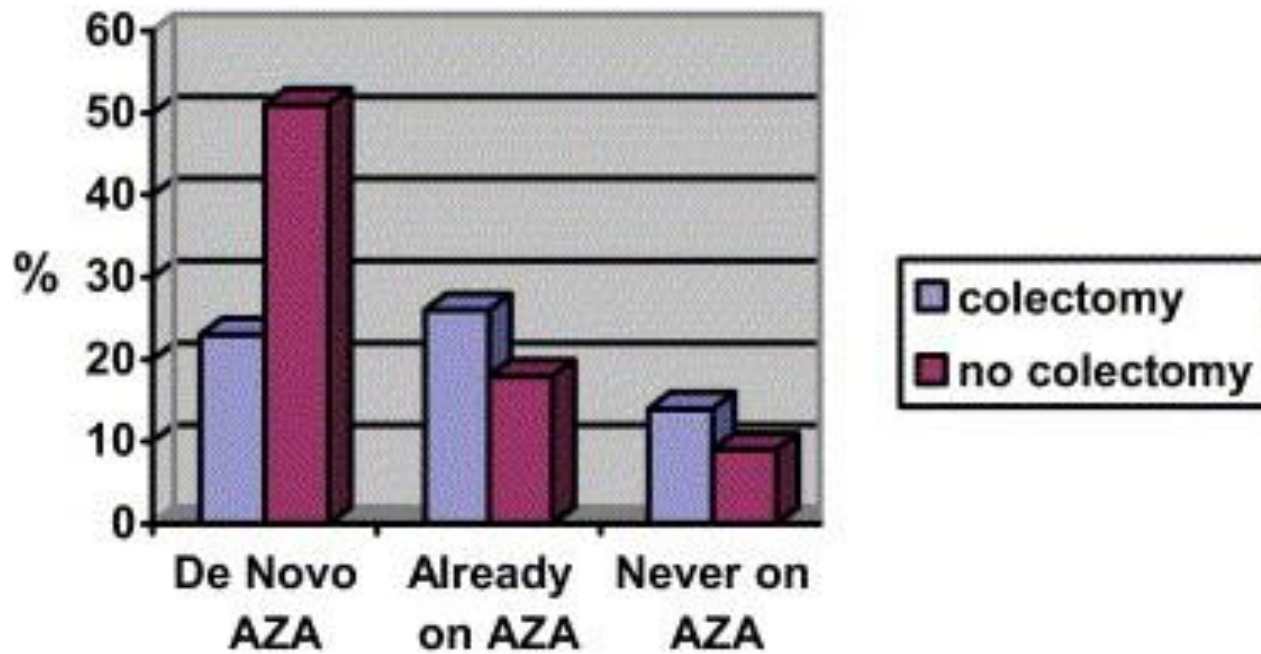


*Probability of avoiding colectomy significantly better in patients receiving CSA + 6MP/AZA vs CSA alone

Cohen R et al. *Am J Gastroenterol.* 1998;94:1587.

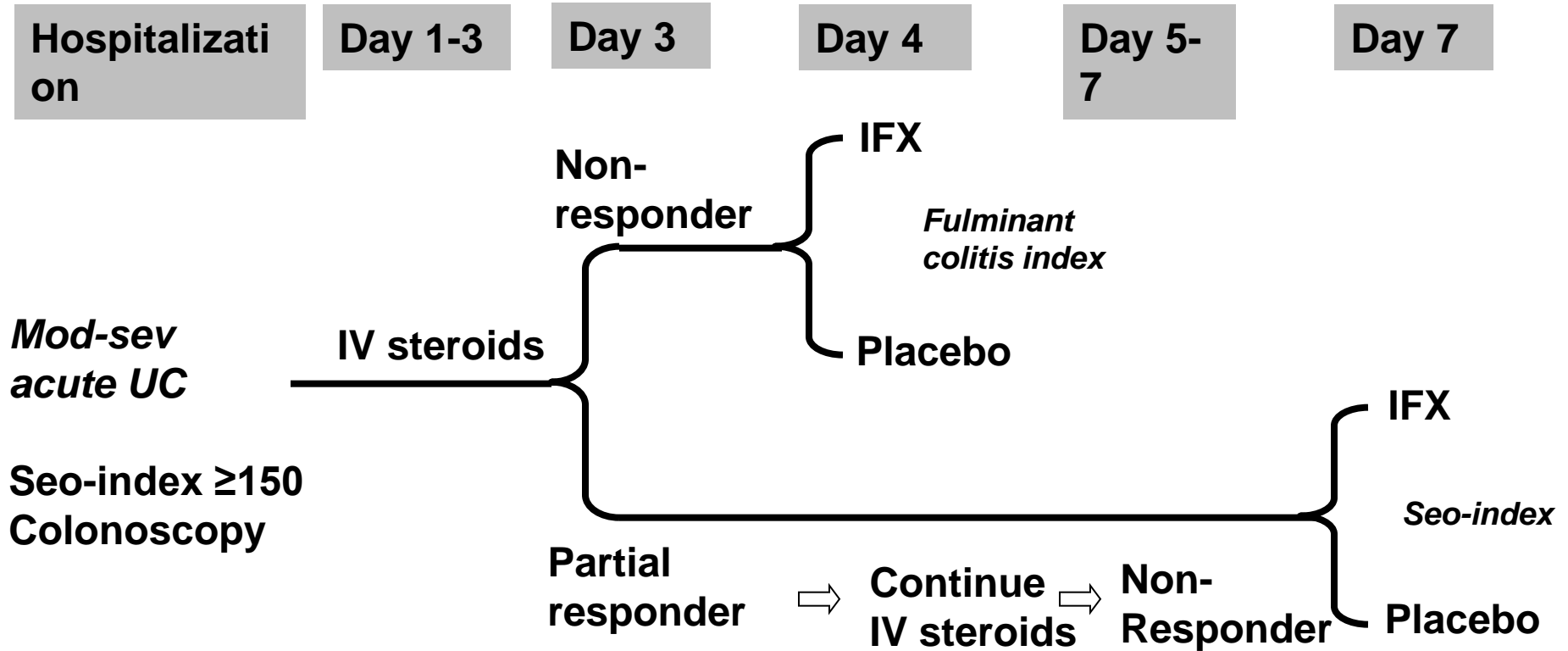
Colectomie à long terme après Ciclosporine.





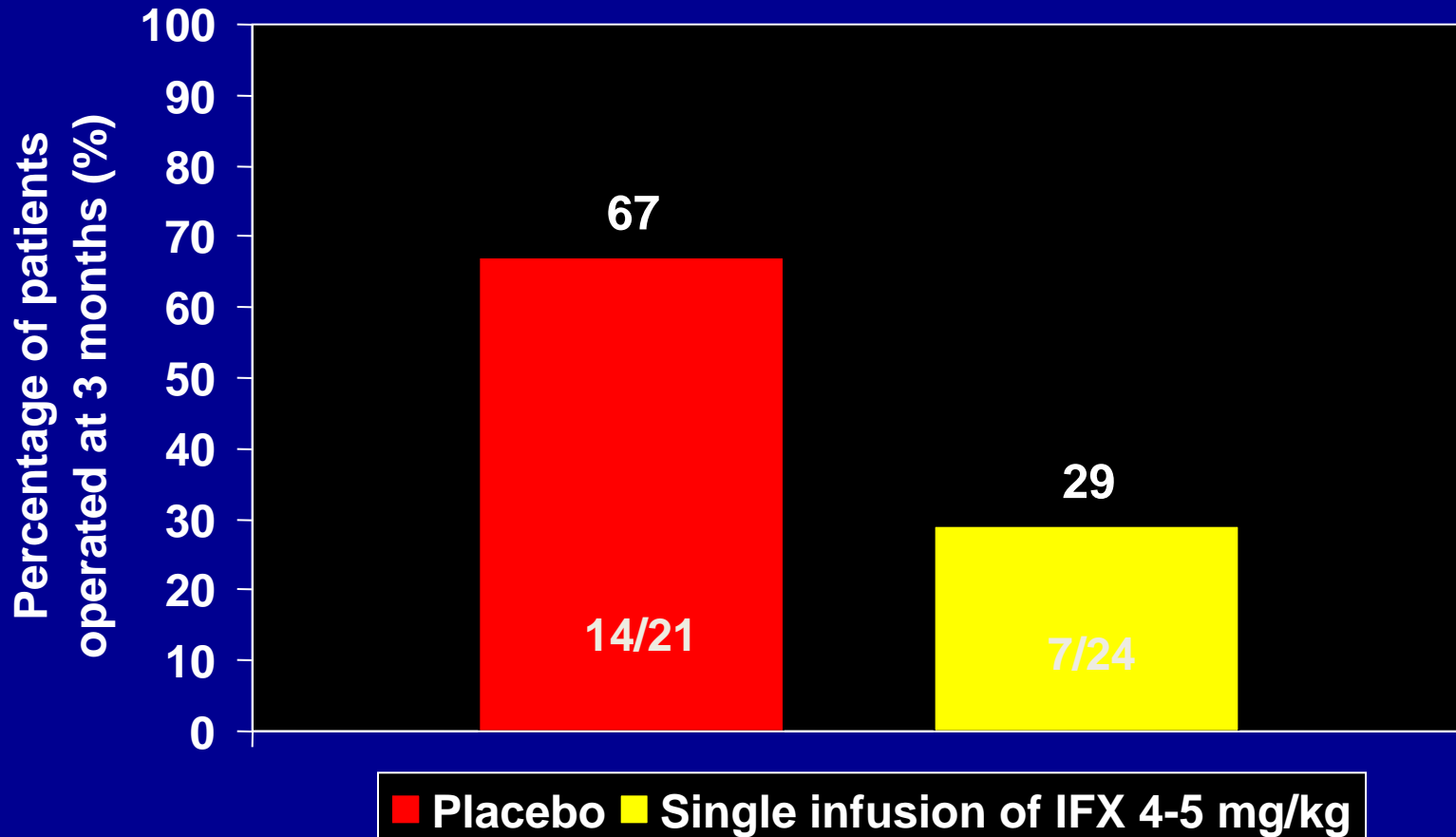
Rescue therapy with infliximab

45 UC patients: Single infusion of infliximab* or placebo
Primary endpoint: Colectomy or death at 90 days



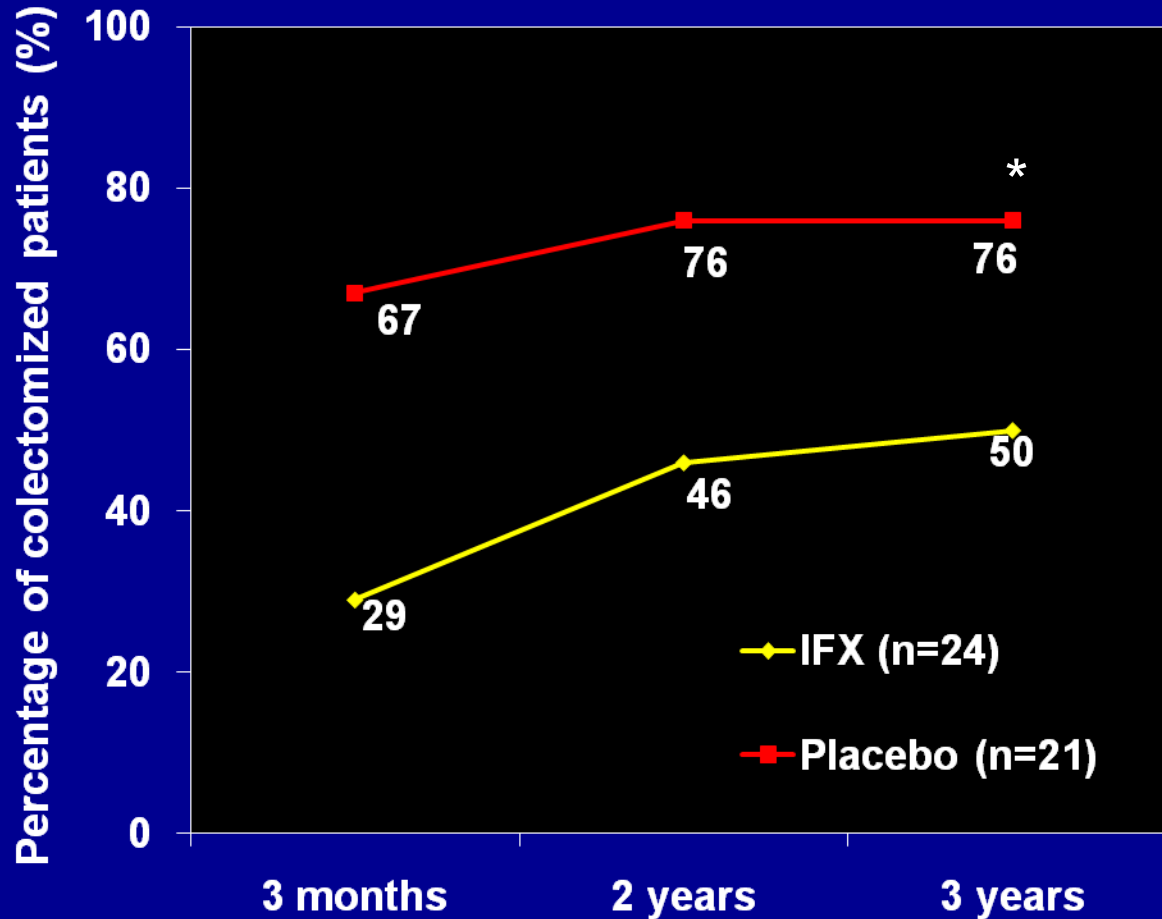
* 4-5.3 mg/kg

The colectomy rate at 3 months in patients with acute UC attack



Mod-sev UC patients not responding to conventional treatment

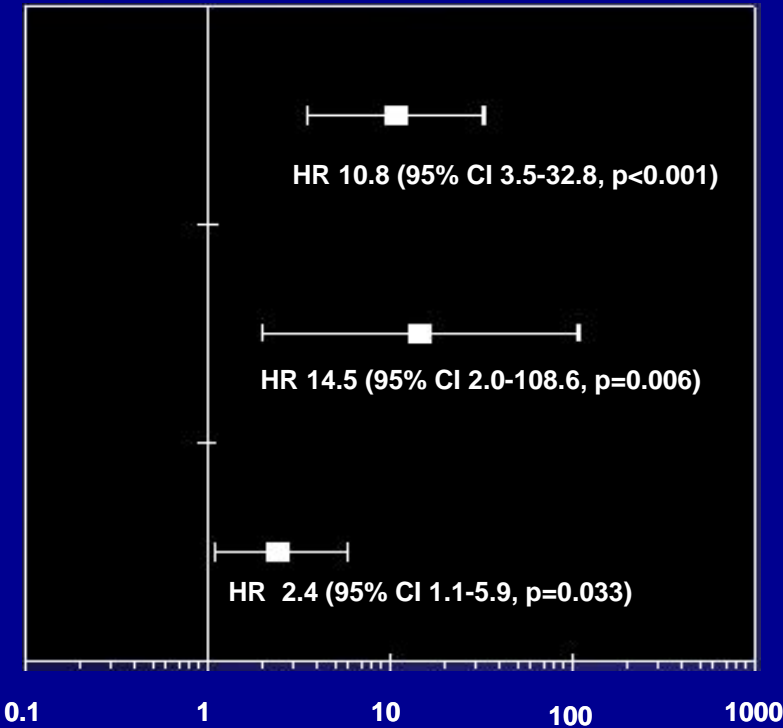
Colectomy rates after 3 years of follow up



*p = 0.014

Predictors of colectomy

Independent predictors of colectomy in the subgroup of 91 patients who received IFX for refractory UC outside ACT1



Absence of short term clinical response

Baseline CRP \geq 5 mg/L

Previous IV* treatment (CS and/or cyclosporin)

Median (IQR) FU 33 months (17.0-49.8)

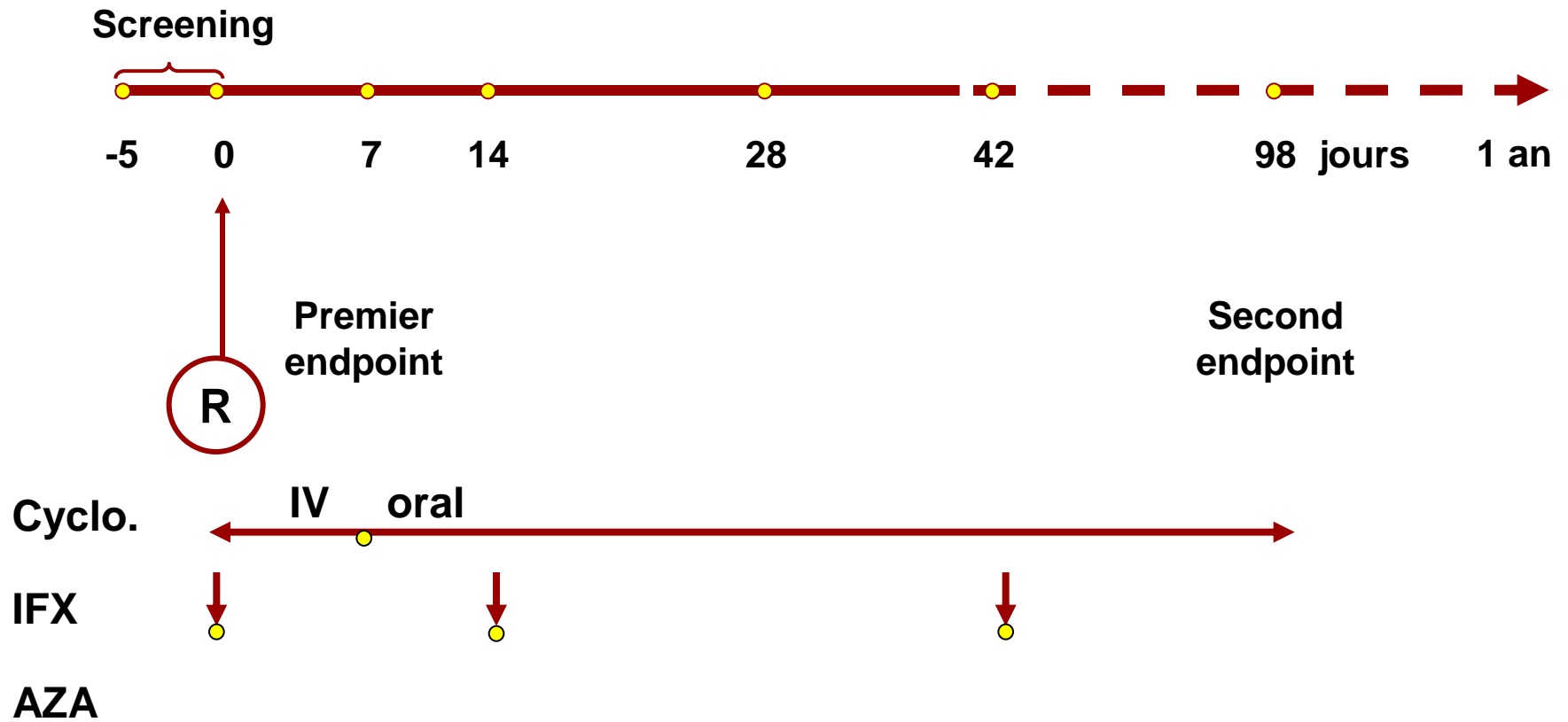
*IV=Intravenous

Adapted from Ferrante et al. J Crohn's Colitis 2008;2:219-225.

Quel traitement médical de 2^e ligne : Ciclosporine ou IFX?

- 1^e critère : traitement antérieur par AZA
 - Échec ou intolérance : pas de bridge possible avec la Ciclo ; indication IFX en monothérapie
 - Naïf : Ciclo ou IFX
- Résultats proches (efficacité / tolérance)
- Expérience des équipes
- Aucun essai comparatif

Essai CYSIF



L'impact des traitements sur l'histoire naturelle de la colite ulcéreuse

- Quel est le risque de colectomie?
- Quels traitements préviennent la colectomie?
- **Quel est le risque de cancer?**
- Quels traitements préviennent le cancer?
- Quelle est la mortalité?
- Quelles recommandations pour notre pratique quotidienne?

Factors that increase CRC risk

Long duration of colitis

Extensive colonic involvement

Family history of colorectal cancer

Primary sclerosing cholangitis

Young age of IBD onset (some studies)

Backwash ileitis (1 study)

Severity of inflammation (1 study)

Factors that decrease CRC risk

Prophylactic total proctocolectomy

Surveillance program

Regular doctor visits

Surveillance colonoscopy

Chemoprevention

Risk of Cancer in UC

Meta-analysis

Prevalence of CRC in patients with UC:

3.7% (5.3% if pancolitis)

Incidence of CRC in patients with UC :

2% after 10 y.;

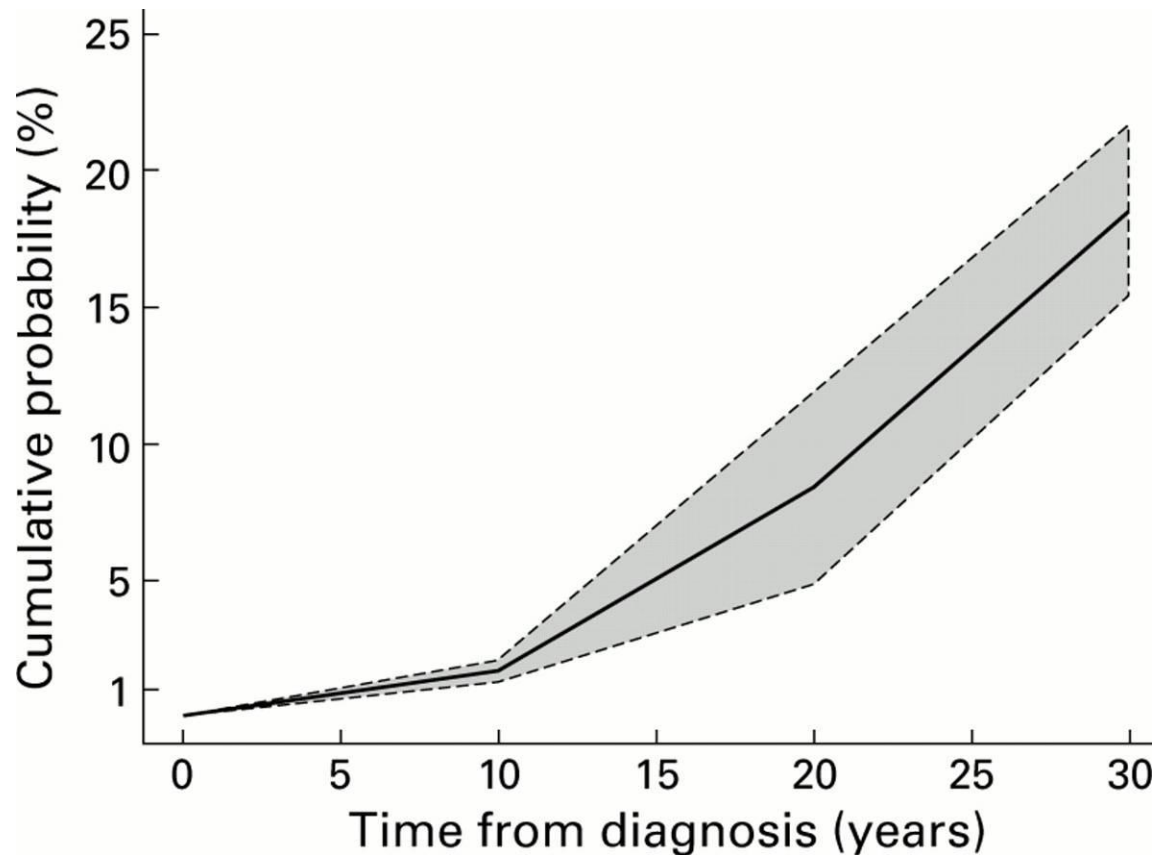
9% after 20 y.;

20% after 30 y.

Risk of Cancer in UC

Meta-analysis

0.5-1.0% per year after 10 years of disease



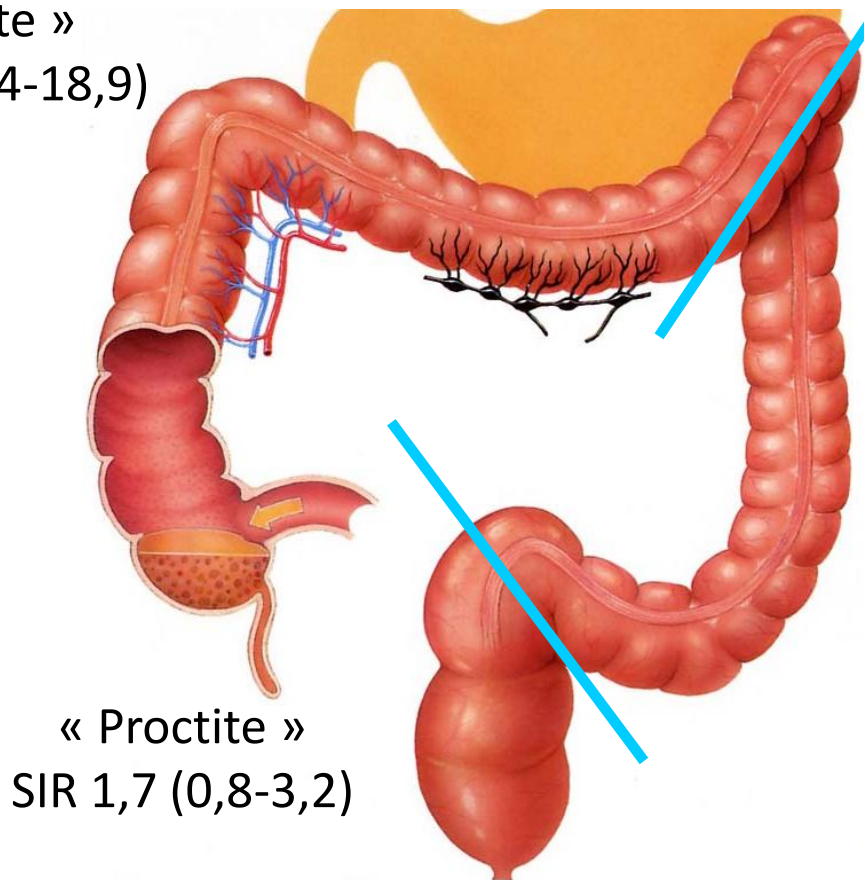
Risk of Cancer in UC

Population-based study

Years covered: 1922-1983

UC: 3,117 pts

« Pancolite »
SIR 14,8 (11,4-18,9)



« Colite gauche »
SIR 2,8 (1,6-4,4)

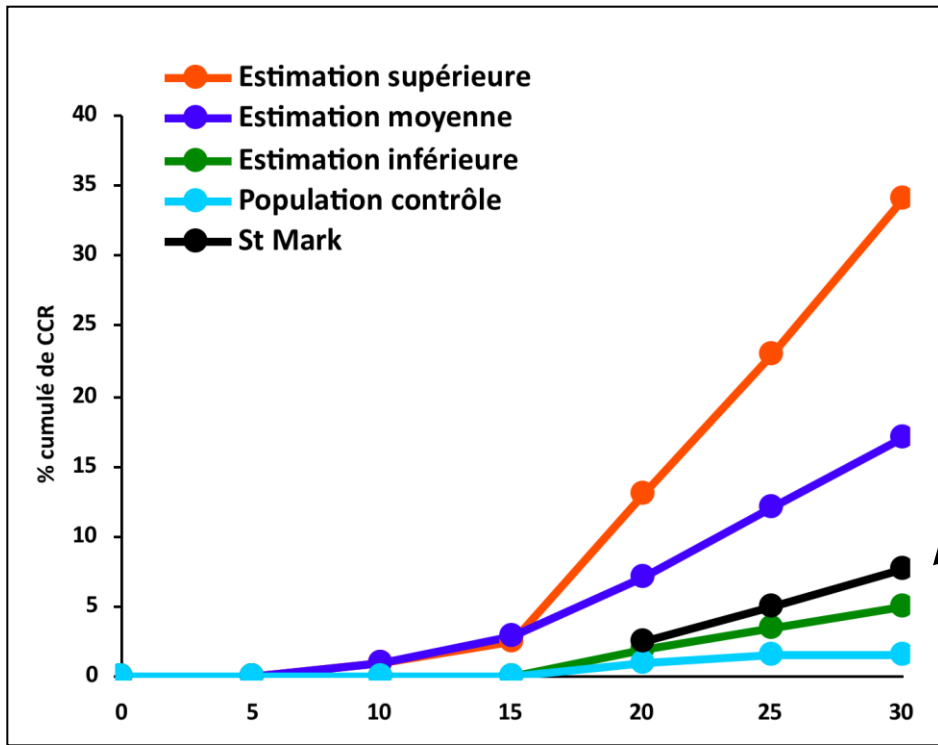
« Proctite »
SIR 1,7 (0,8-3,2)

Jess T. Inflamm Bowel Dis 12, 8, 2006

Ekhom A et al. N Engl J Med 1990;323:1228-33.

Risk of CRC in Crohn's St- Marks 30 year experience

- Prospective surveillance Program 1971-2001
- 600 patients - 2627 colonoscopies (5932 patient-years of follow-up).
- 74 patients (12.3%) developed neoplasia, including 30 colorectal cancers (CRCs). Sixteen of 30 cancers were interval cancers.
- Cumulative incidence of CRC by colitis duration was 2.5% at 20 years, 7.6% at 30 years, and 10.8% at 40 years. (The 5-year survival rate was 73.3%)



St Mark

Risque cumulé CCR voisin de celui des études de population

Meilleure prévention du CCR:

- Surveillance clinique
- Dépistage et surveillance endoscopique
- Colectomie en cas de dysplasie
- Contrôle de l'inflammation muqueuse
- Traitement par 5-ASA

L'inflammation chronique de la muqueuse augmente le risque de dysplasie/cancer.

À l'endoscopie	Groupe	OR (95 % IC)*	<i>p</i>
Colon d'aspect normal	NON	1	0,003
	OUI	0,38 (0,19-0,73)	
Pseudo-polypes inflammatoires	NON	1	0,005
	OUI	2,29 (1,28-4,11)	
Sténose du colon	NON	1	0,05
	OUI	4,62 (1,03-20,08)	
Inflammation histologique sévère	NON	1	0,001
	OUI	5,13 (2,36-11,14)	

*Odds Ratio ; 95 % Intervalle de Confiance

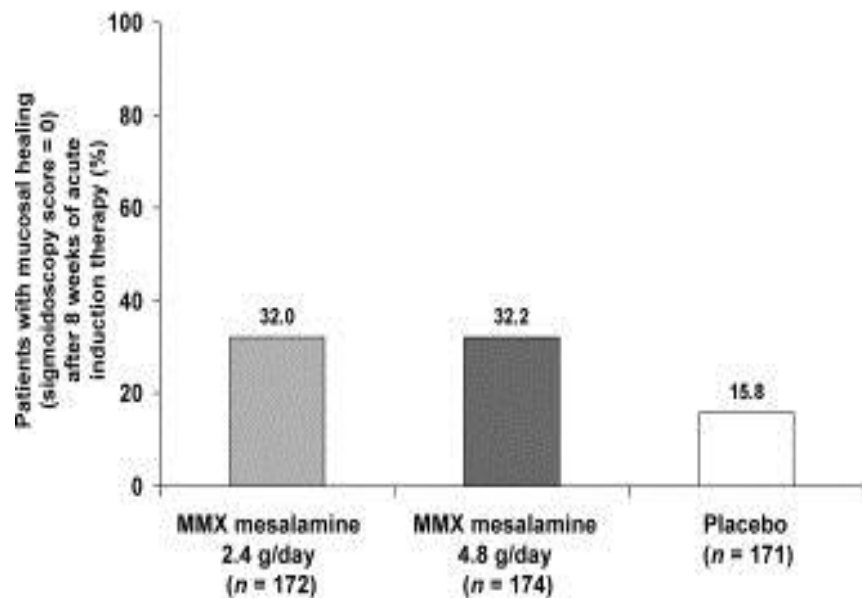
L'impact des traitements sur l'histoire naturelle de la colite ulcéreuse

- Quel est le risque de colectomie?
- Quels traitements préviennent la colectomie?
- Quel est le risque de cancer?
- **Quels traitements préviennent le cancer?**
- Quelle est la mortalité?
- Quelles recommandations pour notre pratique quotidienne?

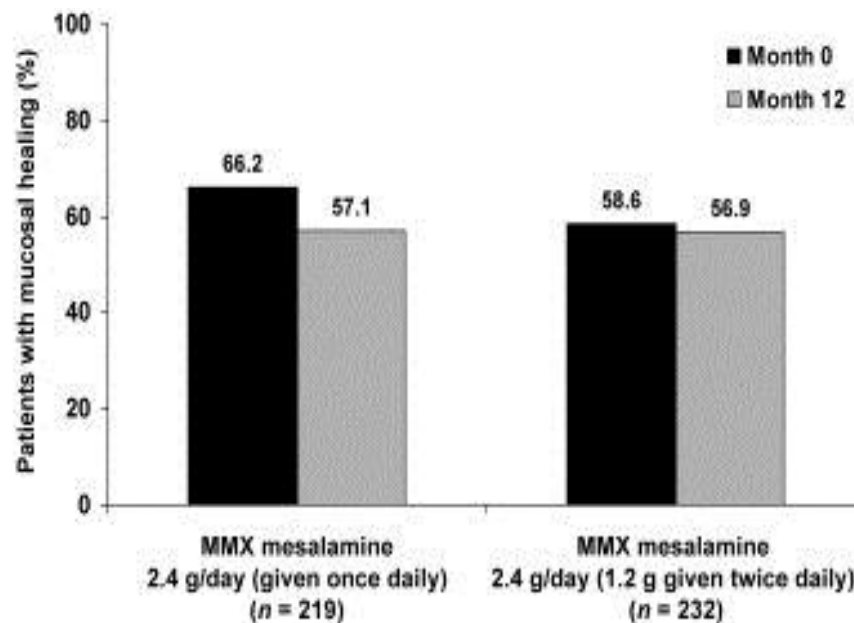
5-Aminosalicylate (5-ASA) Induction-of-Remission Studies in Adult Patients with Ulcerative Colitis that have Included Mucosal Healing

Author	No. of Patients	Disease	Definition of Mucosal Healing
Campieri et al (1991) ¹²	113	Mild to moderate, distal	Rectal mucosa repaired with appearance of a vascular pattern
Vernia et al (2003) ¹³	51	Mild to moderate, distal, refractory to rectal 5-ASA/cortisone	Sutherland sigmoidoscopy index score of 0 (normal)
Mulder et al (1996) ¹⁴	60	Mild to moderate, distal	Endoscopic healing (normal color, vascular pattern, and friability; absent granularity, ulcers, spontaneous bleeding, and mucopurulent exudates; sharp rectal valves)
Gionchetti et al (1999) ¹⁵	103	Mild to moderate, left-sided or proctosigmoiditis	Baron sigmoidoscopy score of 0 (normal mucosa or inactive disease)
Gionchetti et al (1997) ¹⁶	50	Mild to severe, proctitis or distal proctosigmoiditis	Baron sigmoidoscopy score of 0 (normal mucosa or inactive disease)
Campieri et al (1990a) ¹⁷	62	Mild to moderate, distal	Rectal mucosa apparently repaired
Campieri et al (1990b) ¹⁸	94	Mild to moderate, distal proctitis or proctosigmoiditis	Baron sigmoidoscopy score of 0 (normal mucosa or inactive disease)
Williams et al (1990) ¹⁹	173	Mild to moderate, proctitis	Sutherland sigmoidoscopy index score of 0 (normal)
Baron et al (1962) ²⁰	50	Mild	Baron sigmoidoscopy score of 0 (normal mucosa or inactive disease)
Mansfield et al (2002) ²¹	50	Mild to moderate	Normal sigmoidoscopic appearance
Hanauer et al (1993) ²²	374	Mild to moderate, left sided or pancolitis	Sutherland sigmoidoscopy index score of 0 (normal)
Schroeder et al (1987) ²³	87	Mild to moderate	Mayo sigmoidoscopy score of 0
Sninsky et al (1991) ²⁴	158	Mild to moderate	Mayo sigmoidoscopy score of 0
Kamm et al (2007) ²⁵ /Lichtenstein et al (2007) ²⁶ /Sandborn et al (2007) ²⁷	517	Mild to moderate	Modified Sutherland sigmoidoscopy index score of 0 (normal)
Paoluzi et al (2002) ²⁸	149	Mild to moderate	Baron sigmoidoscopy score of 0 (normal mucosa or inactive disease)
Vernia et al (2000) ²⁹	30	Mild to moderate	Sutherland sigmoidoscopy index score of 0 (normal)

Mucosal Healing with MMX Mesalamine In mild-to-moderate UC



(a)



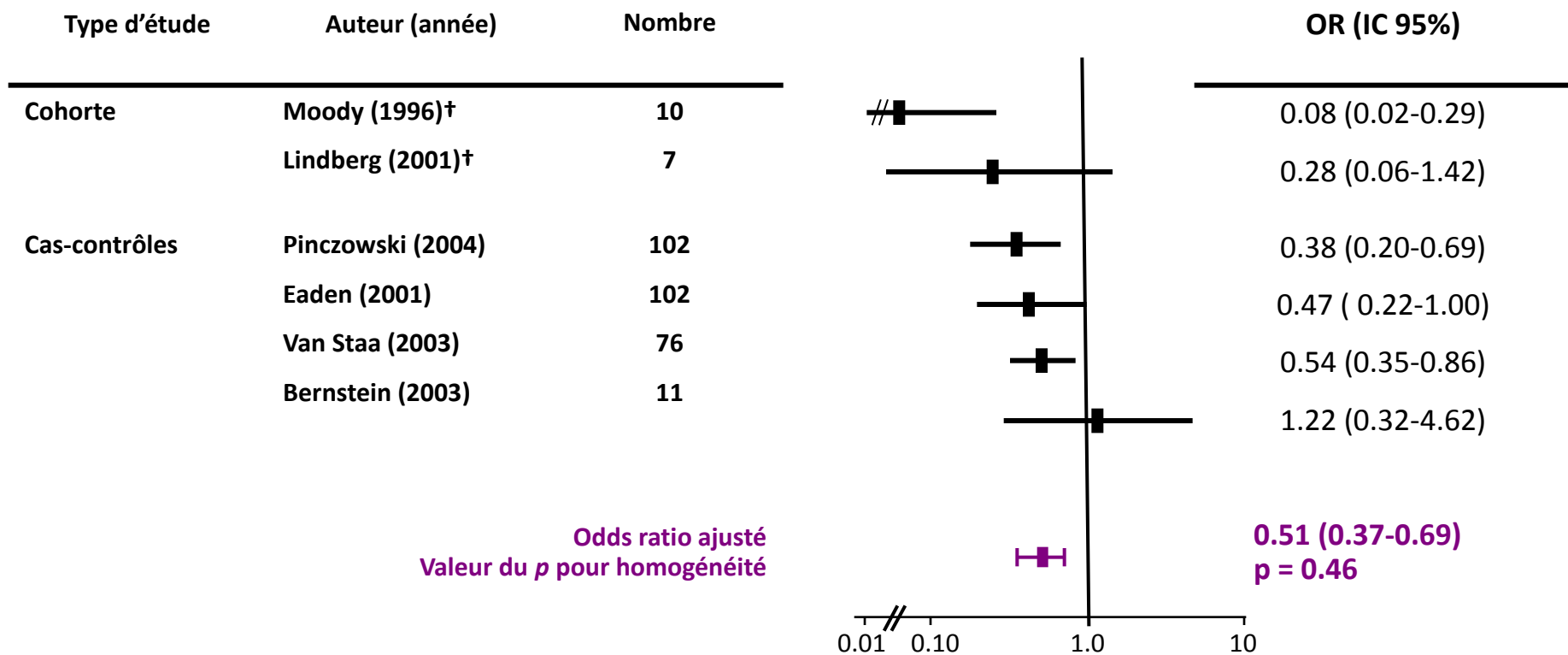
(b)

Etudes évaluant les dérivés 5-ASA pour la prévention de la dysplasie et du cancer colorectal dans la

Auteur (année)	Type d'étude	Pays	Cancer/dysplasie	N cas/contrôle	Effet protecteur
Pinczowski (1994)	Cas contrôle	Suède (Population)	Cancer	102/196	Oui (SZP)
Moody (1996)	Cohorte	UK (Communauté)	Cancer	10/165	Oui (SZP)
Lashner (1997)	Cohorte	USA (Hôpital)	Cancer/dysplasie	29/68	Non (5-ASA)
Eaden (2000)	Cas contrôle	UK (Communauté)	Cancer	102/102	Oui (5-ASA)
Lindberg (2001)	Cohorte	Suède (Hôpital)	Cancer/dysplasie	50/92	Non (SZP)
Rubin (2003)	Cas contrôle	USA (Communauté)	Cancer/dysplasie	26/96	Oui (5-ASA)
Van Staa (2003)	Cas contrôle	UK (Population)	Cancer	76/456	Oui (5-ASA)
Bernstein (2003)	Cas contrôle	Canada (Population)	Cancer	11/155	Non (5-ASA)
Rutter (2003)	Cas contrôle	UK (Hôpital)	Cancer/dysplasie	68/136	Non (5-ASA)
Velayos (2005)	Méta-analyse		Cancer/dysplasie	474/1932	Oui (5-ASA)
Aharoni (2005)	Cohorte	USA (Hôpital)	Dysplasie	4/118	Oui (MLZ)
Smith (2006)	Cohorte CSP	USA (Hôpital)	Dysplasie	9/15	Non (MLZ)
Rubin (2006)	Cas contrôle	USA (Hôpital)	Dysplasie/cancer	59/141	Oui (5-ASA)
Velayos (2006)	Cas contrôle	USA (Hôpital)	Cancer	188/1528	Oui (5-ASA)
Terdiman (2006)	Cas contrôle	USA (Database)	Cancer	364/1172*	Non (5-ASA)
Jess (2007)	Cas contrôle	USA/Danemark (populations)	Cancer/dysplasie	43/115	Non (5-ASA)

* RCH et Crohn

Méta-analyse: 5-ASA sur le cancer du colon dans la colite ulcéreuse et maladie de Crohn



Ursodeoxycholic acid (pts with UC PSC) And chemoprevention

Tung et al.	Ursodiol	0.18 (0.05–0.61)	0.005
Pardi et al.	Ursodiol	0.26 (0.06–0.99)	0.034

Tung BY, et al. Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Ann Intern Med* 2001;134: 89–95.

Pardi DS et al. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2003;124:889–893.

Etudes évaluant les thiopurines pour la prévention de la dysplasie et du cancer colorectal.

Auteur (année)	Type d'étude	Pays	Cancer/dysplasie	N cas/contrôle	Effet protecteur
Lashner (1997)	Cas contrôle	USA (hôpital)	Cancer/dysplasie	29/68	Non (AZA)
Tung (2001)	Cohorte	USA (Hôpital)	Dysplasie/cancer	26/33	Non (AZA)
Van Staa (2003)	Cas contrôle	UK (Population)	Cancer	76/456	Non (IS)
Rutter (2003)	Cas contrôle	UK (Hôpital)	Cancer/dysplasie	68/136	Non (AZA)
Terdiman (2006)	Cas contrôle	USA (Database)	Cancer	364/1172*	Non (IS)
Pitton (2008)	Cas contrôle	France (GETAID)	Cancer grêle	21/63	Non (AZA/MP)
CESAME (2009)	Cas contrôle	France (communauté)	Cancer/dysplasie	57	Oui

* Colite ulcéreuse et maladie de Crohn

L'impact des traitements sur l'histoire naturelle de la colite ulcéreuse

- Quel est le risque de colectomie?
- Quels traitements préviennent la colectomie?
- Quel est le risque de cancer?
- Quels traitements préviennent le cancer?
- **Quelle est la mortalité?**
- Quelles recommandations pour notre pratique quotidienne?

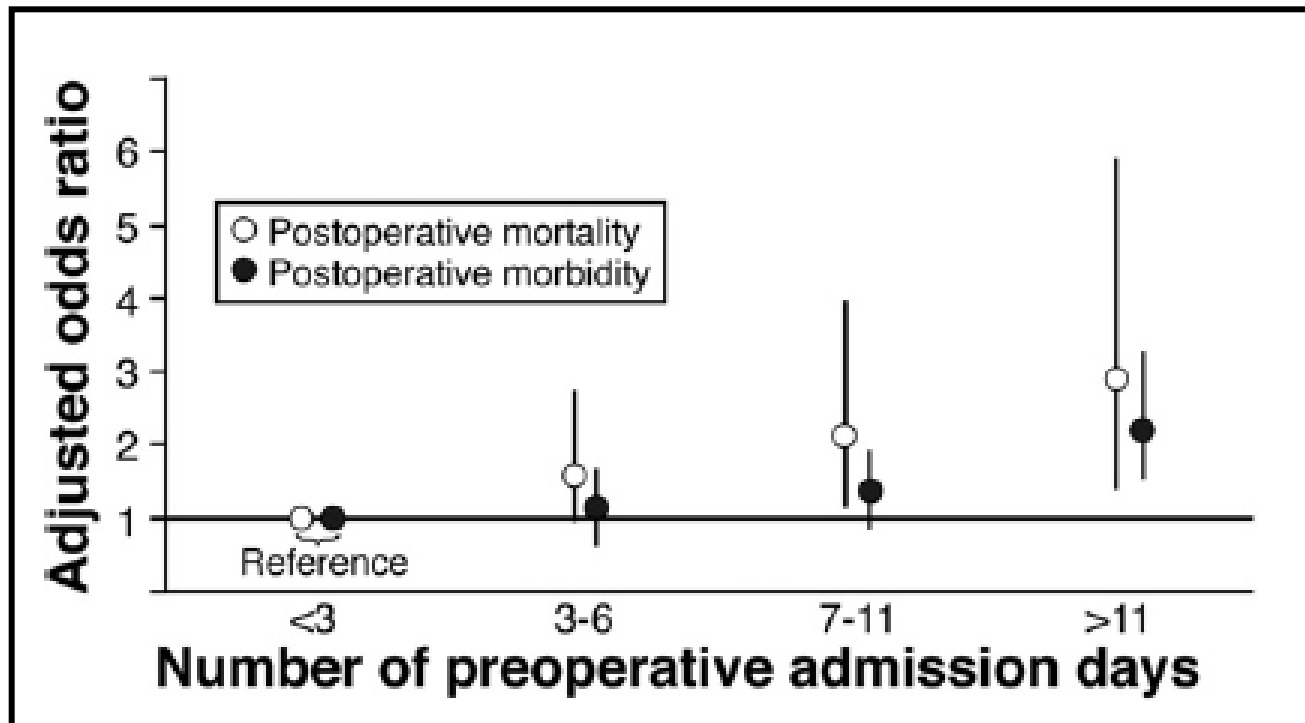
Ulcerative colitis-related mortality from selected population-based cohorts.

Author	Site	Study period	No	Follow up Years	SMR (95% CI)
Jess	Olmsted, USA	1940–2004	378	14	0.8 (0.6–1.0)
Persson	Stockholm, Sweden	1955–1984	1573	–	1.4 (1.2–1.5)
Winther	Copenhagen, Denmark	1962–1997	1160	17	1.1 (0.9–1.2)
Ekbom	Uppsala, Sweden	1965–1983	2509	–	1.4 (1.2–1.5)
Masala	Florence, Italy	1978–1992	689	15	0.7 (0.56–0.88)
Farrokhyar	Leeds, UK	1978–1986	356	–	1.03 (0.79–1.40)
Hoie	Europe	1991–1993	775	10	1.09 (0.86–1.37)

Mortalité dans la colite ulcéreuse

- Mortalité liée au cancer
- Mortalité liée à la colite ulcéreuse sévère
 - Mortalité pré-opératoire
 - Complications de la maladie
 - Complications du traitement médical
 - Mortalité post-opératoire
- Mortalité non liée à la colite ulcéreuse

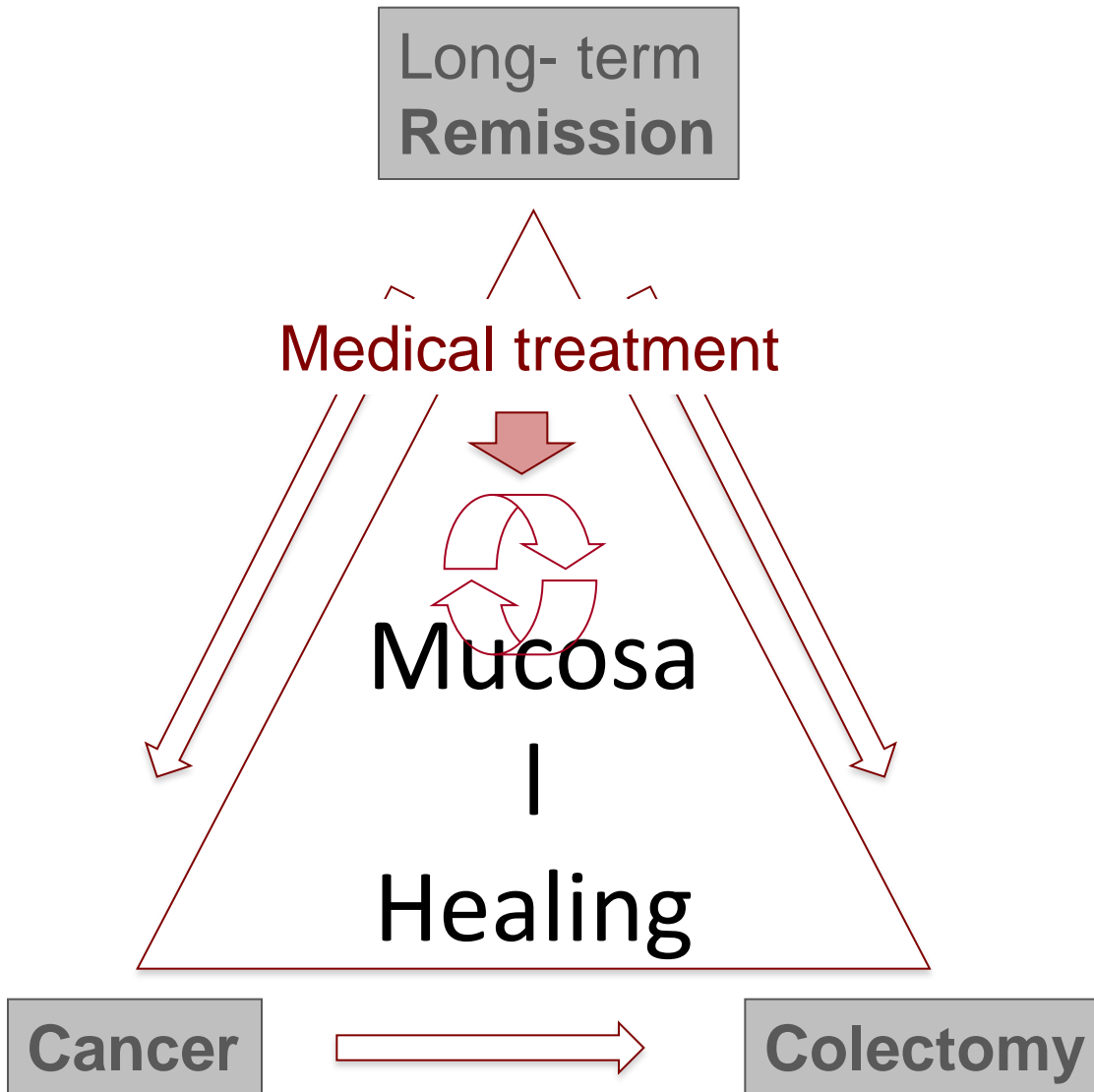
Morbi-mortalité de la colectomie pour RCH selon la durée de l'hospitalisation pré-opératoire



L'impact des traitements sur l'histoire naturelle de la colite ulcéreuse

- Quel est le risque de colectomie?
- Quels traitements préviennent la colectomie?
- Quel est le risque de cancer?
- Quels traitements préviennent le cancer?
- Quelle est la mortalité?
- **Quelles recommandations pour notre pratique quotidienne?**

Impact of mucosal healing in UC



En résumé

- La colite ulcéreuse est une maladie versatile
- Le taux de colectomie à 10 ans est de 10-20%
- Le taux de cancer à 30 ans est de 20%
- Les dérivés 5-ASA, l'acide ursodeoxycholique, et l'azathioprine protègeraient du **cancer du colon**
- Les corticostéroïdes intraveineux, la cyclosporine combinée à l'azathioprine, et l'infliximab diminuent le **taux de colectomie** dans la colite ulcéreuse sévère
- L'infliximab diminue le **taux de colectomie** dans la colite ulcéreuse de modérée à sévère.

En résumé

- **Prévenir le cancer du colon:** Surveillance Clinique/endoscopique et chémoprévention.
- **Eviter la colectomie:** Viser la rémission clinique et muqueuse de la colite ulcéreuse.
 - Légère à modérée
 - Modérée à sévère
- **Rester Vigilant:** Prise en charge de la colite ulcéreuse sévère au diagnostic
 - Ne pas sous-estimer
 - Ne pas sous-traiter

Risk factors for severe UC flare

Young age

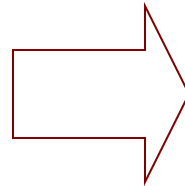
First onset

Disease extension

Poor adherence

Delayed treatment

Under-treatment



**Rapid and aggressive
treatment**