

RELACIÓN ENTRE EL CÁNCER COLORRECTAL Y LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Vicent Hernández Ramírez

Servicio de Aparato Digestivo.
Complejo Hospitalario Universitario de Vigo.

"IN MEMORIAM"

Dedicado al Dr. Adolfo Benages Martínez, Jefe de Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario de Valencia, que me enseñó a amar esta especialidad y de quien aprendí mucho más que Medicina.

RESUMEN

La enfermedad inflamatoria intestinal se asocia a un riesgo aumentado de cáncer colorrectal, que se relaciona principalmente con la inflamación crónica de larga evolución.

Los factores de riesgo reconocidos son la duración y la extensión de la enfermedad, la presencia de signos de inflamación grave endoscópicos o histológicos, la colangitis esclerosante primaria, los antecedentes familiares de cáncer colorrectal y, en algunos estudios, el diagnóstico en edad juvenil.

Estudios recientes han mostrado que el riesgo es menor al descrito inicialmente, o incluso similar al de la población general, y esto podría estar justificado por aspectos metodológicos o por una disminución real del riesgo debido a un mejor control de la enfermedad, el uso de fármacos con efectos quimioprotectores y la extensión de la vigilancia endoscópica en los pacientes de alto riesgo.

En el presente artículo se revisan la magnitud del riesgo de cáncer colorrectal, los factores de riesgo

asociados a su desarrollo, la historia natural de la displasia y las recomendaciones de vigilancia endoscópica en la enfermedad inflamatoria intestinal.

PALABRAS CLAVE

Enfermedad inflamatoria intestinal. Cáncer colorrectal. Factores de riesgo. Vigilancia endoscópica.

ABREVIATURAS

EC: Enfermedad de Crohn. CCR: Cáncer colorrectal. CU: Colitis ulcerosa. CEP: Colangitis esclerosante primaria. DALM: Displasia asociada a lesión o masa. DAG: Displasia de alto grado. DBG: Displasia de bajo grado. EII: Enfermedad inflamatoria intestinal. pad: Pacientes por año de duración.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) se asocian a un riesgo aumentado de cáncer colorrectal (CCR), como consecuencia de un proceso inflamatorio crónico en los segmentos afectados¹. Recientes estudios poblacionales y metanálisis²⁻¹⁰ han demostrado que el riesgo de desarrollo de CCR es menor que el descrito previamente¹¹ o incluso similar al de la población general, lo que podría explicarse por aspectos metodológicos (estudios de centros de referencia frente a estudios

poblacionales) o por una verdadera disminución del riesgo relacionado con un mejor control de la enfermedad, el uso de fármacos con efectos quimioproliféricos o la extensión de la vigilancia endoscópica en pacientes de alto riesgo.

En este artículo, se revisan la magnitud del riesgo de CCR, los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de CCR y las recomendaciones de cribado y vigilancia en pacientes con EII.

RIESGO DE CÁNCER COLORRECTAL EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL.

Desde la primera descripción realizada por Crohn y Rosenberg¹², la EII es reconocida como una condición de alto riesgo para el desarrollo de CCR. Sin embargo, la magnitud del riesgo es difícil de evaluar, ya que múltiples factores pueden sesgar los resultados de los estudios¹³. Los primeros estudios publicados ofrecieron un riesgo muy elevado de CCR, pero al proceder de centros de referencia, donde se atendían los casos más graves o a los que se remitían los pacientes tras el diagnóstico de CCR, podrían sobreestimar el riesgo de desarrollo de la enfermedad. Por otro lado, los estudios poblacionales, analizando áreas geográficas bien definidas y con una metodología de mayor calidad, mostraron un riesgo moderado o incluso similar al de la población general; sin embargo, los estudios poblacionales incluyen pacientes con enfermedad limitada y, por lo tanto, el riesgo podría estar subestimado. Finalmente, se han descrito diferencias geográficas en la incidencia de CCR en la EII: en un metanálisis sobre CCR en colitis ulcerosa (CU) se observó que la incidencia era mayor en los Estados Unidos y en el Reino Unido que en Escandinavia¹¹; el seguimiento a 10 años de la cohorte europea EC-IBD (en el que participan los hospitales de Vigo) se apreció que los centros de norte de Europa presentaban una tendencia superior a desarrollar CCR que los centros del Sur (prevalencia 0.9% vs 0.25%, respectivamente, $p=0.17$)¹⁴, pero este gradiente no se confirmó tras 15 años de seguimiento¹⁵.

EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER COLORRECTAL EN LA COLITIS ULCEROSA

En 2001, Eaden et al publicaron un meta-análisis de estudios de centros terciarios de referencia, hospitales generales y estudios poblacionales sobre el desarrollo de CCR en CU¹¹. La prevalencia de CCR se estimó en un 3.7%, y en pacientes con pancolitis en un 5.4%. La incidencia fue de 3/1000 personas-año de duración de la enfermedad (pad), lo que equivale a un riesgo anual de 0.3%, y el riesgo acumulado tras 30 años de enfermedad se situó en 18.4%.

Posteriormente, se han publicado estudios poblacionales y de cohortes que sugieren una menor incidencia de CCR²⁻⁸ (Tabla 1), y en un estudio de cohortes de pacientes con CU extensa de larga evolución incluidos en un programa de vigilancia endoscópica el riesgo acumulado de CCR fue de 7.6% a los 30 años y de 13.5% a los 45¹⁶.

Tabla 1. Riesgo de CCR en pacientes con CU. Estudios poblacionales..

ESTUDIO	INCIDENCIA ANUAL	INCIDENCIA ACUMULADA	RIESGO
Palli ²	0.12%		
Bernstein ³	Colon 0.16% Recto 0.06%		RR colon 2.75 RR recto 1.9
Winther ⁴	0.06%	2.1% a los 30 años	SIR 1.05
Jess ⁵	0.10%	2% a los 25 años	SIR 1.1
Lakatos ⁶	0.15%	7.5% a los 30 años	
Herrinton ⁷	0.076%		SIR 1.6
Jess ⁸	0.051%		RR 1.07

RR: Riesgo relativo. SIR: razón de incidencia estandarizada (standardized incidence ratio).

Recientemente, dos metanálisis han actualizado el riesgo de CCR en pacientes con CU. Castaño-Milla et al⁹ en la Digestive Diseases Week 2012 presentaron en forma de abstract los resultados de un metanálisis

en el que se estima una incidencia de 1.67 casos por 1000 pacientes-año, y si únicamente se tienen en cuenta los estudios poblacionales, la incidencia estimada es de 1.24/1000 pacientes-año. Jess et al¹⁰ en un metanálisis de estudios poblacionales, han estimado un riesgo acumulado de 1.6% en una media de 14 años de seguimiento, y una SIR de 2.39.

EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER COLORRECTAL EN LA ENFERMEDAD DE CROHN

El papel de la enfermedad de Crohn (EC) como factor de riesgo de CCR ha sido controvertido. Estudios iniciales de centros de referencia obtuvieron un riesgo elevado^{17,18}. Más tarde, estudios poblacionales ofrecieron resultados dispares; mientras unos estudios mostraron un riesgo moderado (2.5-3.4 veces el riesgo de la población general en cualquier paciente con EC y 5.6-18 veces en pacientes con EC colónica)^{3,19,20}, otros encontraron un riesgo similar a la población general^{5,21-23}.

Cuatro metanálisis han estudiado este aspecto²⁴⁻²⁷ y, en resumen, puede establecerse que la EC es un factor de riesgo para el desarrollo de CCR, pero que comparado con la CU el riesgo es moderado (Tabla 2).

Tabla 2. Riesgo de CCR en pacientes con EC. Metanálisis.

ESTUDIO	INCIDENCIA ANUAL	INCIDENCIA ACUMULADA	RIESGO
Jess			SIR 1.9
Canavan		2.9% a los 10 años 5.6% a los 20 años 8.3% a los 30 años	RR 2.5 RR en pacientes con EC 4.5
Von Roon	0.5/1000 pacientes-año		RR 2.44
Laukoetter			Al estratificar por edad, equivale a 2-3 veces la incidencia de la población general.

RR: Riesgo relativo. SIR: razón de incidencia estandarizada (standardized incidence ratio).

En un estudio de cohorte de pacientes con EC colónica extensa (afectación colónica de al menos un tercio del colon) de larga duración (al menos 7 años) se observó que tras una colonoscopia de cribado negativa, la probabilidad de desarrollar displasia de alto grado (DAG) o CCR era del 7% en la décima colonoscopia de vigilancia²⁸.

FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE CÁNCER COLORRECTAL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Actualmente se aceptan como factores de riesgo de desarrollo de CCR la enfermedad extensa de larga evolución, la edad joven en el momento del diagnóstico, antecedentes familiares de CCR esporádico, coexistencia de colangitis esclerosante primaria (CEP) y la presencia de inflamación persistente en el colon^{29,30}.

DURACIÓN, EXTENSIÓN E INFLAMACIÓN

La duración de la enfermedad es un importante factor de riesgo de CCR. Es bien conocido que en pacientes con CU el riesgo acumulado de CCR aumenta con la duración de la enfermedad, y se acepta que es apreciable a partir de los 10 años del diagnóstico¹¹. En la colitis de Crohn el riesgo es comparable al de la CU si la extensión y duración son similares^{31,32}. El metanálisis de Eaden estableció que la incidencia de CCR aumentaba exponencialmente con la duración de la enfermedad (2/1000 pad en la primera década, 7/1000 pad en la segunda y 12/1000 pad en la tercera)¹¹. Sin embargo, nuevos estudios poblacionales y estudios de cohortes de vigilancia endoscópica han apreciado que el riesgo permanece estable a lo largo del tiempo. En una cohorte sueca de más de 7000 pacientes seguidos desde 1960 a 2004, no se apreció ninguna tendencia temporal en la incidencia de CCR³³. En el programa de vigilancia endoscópica del hospital de St. Mark, la incidencia de CCR fue constante o incluso decreciente con la duración de la enfermedad¹⁶.

El riesgo de CCR es mayor en la CU extensa que en la CU izquierda (SIR 14.8 y 2.8, respectivamente), mientras que en la proctitis el riesgo es similar a al de la población general (SIR 1.7)³⁴. Hay que tener

en cuenta que la extensión de la enfermedad debe establecerse en función de la máxima extensión microscópica³⁵. En pacientes con EC, se acepta que el riesgo es apreciable si al menos un tercio del colon se encuentra afecto²⁸.

El hecho de que la enfermedad extensa de larga evolución se asocie a un mayor riesgo de cáncer, puede justificarse por un proceso inflamatorio subyacente de mayor gravedad. La relación entre la gravedad de la inflamación y el riesgo de CCR se refuerza por el hallazgo de que la presencia de signos endoscópicos de inflamación activa o previa³⁶ o datos histológicos de inflamación grave^{37,38} se asocian a un mayor riesgo de CCR, mientras que una colonoscopia normal se asocia a un riesgo de CCR similar al de la población general³⁶.

EDAD AL DIAGNÓSTICO

En el metanálisis de Eaden, se apreció que la edad juvenil en el momento del diagnóstico presentaba una tendencia a un discreto aumento del riesgo de CCR y que la incidencia de CCR en CU diagnosticada en la infancia era superior a la de CU diagnosticada en adultos⁴¹. Esta asociación también se ha descrito en la EC¹⁹. Sin embargo, otros estudios no han podido confirmar estos hallazgos, e incluso se ha comunicado que el CCR puede desarrollarse más precozmente en pacientes diagnosticados de CU a partir de los 40 años³⁹. Teniendo todo esto en cuenta, aunque la edad juvenil en el momento del diagnóstico no ha demostrado ser un factor de riesgo independiente, dado que los pacientes jóvenes van a desarrollar una enfermedad de larga evolución su riesgo acumulado de CCR será mayor, por lo que las recomendaciones de cribado y vigilancia son las mismas que las de adultos con la misma duración de la enfermedad.

ANTECEDENTES FAMILIARES DE CÁNCER COLORRECTAL

En pacientes con un familiar de primer grado con CCR el riesgo es más del doble, y si el cáncer en el familiar de primer grado se diagnosticó antes de los 50 años el riesgo se multiplica por 9⁴⁰.

COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA

La CEP es un reconocido factor de riesgo de CCR en pacientes con CU, aumentando el riesgo en 4 veces respecto a pacientes sin CEP⁴¹, y es importante tener en cuenta que el riesgo de CCR permanece elevado en caso de trasplante hepático⁴¹. La CEP también se asocia a la EC y a la colitis indeterminada, por lo que también conlleva un incremento del riesgo de CCR en estas situaciones, en especial si la colitis es extensa⁴².

En pacientes con EII asociada a CEP, las características del CCR son discretamente diferentes al que aparece en pacientes sin CEP: suele diagnosticarse a una menor edad, se localiza con mayor frecuencia en colon derecho y la aparición de displasia tiene lugar de forma precoz tras el diagnóstico de la coexistencia de ambas entidades (21.5 casos por cada 100 pacientes-año de seguimiento)⁴³.

HISTORIA NATURAL DE LA DISPLASIA

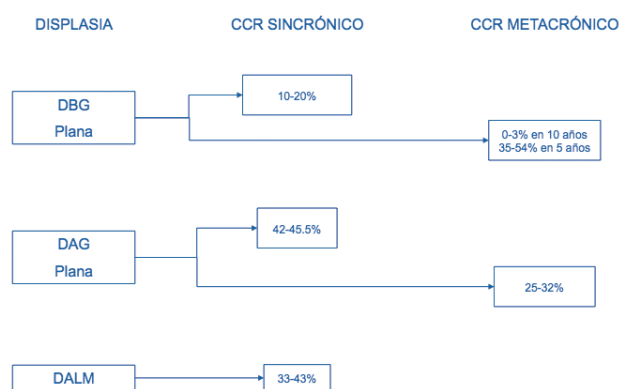
La displasia se define como una transformación inequívocamente neoplásica del epitelio intestinal, y se clasifica como displasia de bajo grado (DBG) o DAG; en los casos en los que el patólogo no puede establecer un diagnóstico positivo o negativo para displasia, debe etiquetarse como indefinido para displasia⁴⁴. La displasia puede aparecer sobre una mucosa aparentemente normal (displasia plana) o sobre lesiones mucosas evidentes, que pueden ser semejantes a adenomas esporádicos (ademonalike mass, ALM) o tener una apariencia de placas, lesiones deprimidas o sobreelevadas (displasia asociada a lesión o masa, DALM).

El diagnóstico de displasia no es sencillo: por un lado, los cambios histológicos secundarios a inflamación en ocasiones son indistinguibles de la displasia, y por otro, se ha descrito una importante variación interobservador en su diagnóstico⁴⁵. Por esto, se recomienda que en caso de diagnosticarse displasia, la muestra histológica sea revisada por un segundo patólogo experto en gastroenterología. La presencia de displasia se asocia a un riesgo aumentado de CCR sincrónico o metacrónico^{16,28,46-48}.

En pacientes con CU (figura 1), el riesgo de CCR sincrónico o metacrónico es alto en caso de detección de DAG o DALM (33-45.5% y 25-32%, respectivamente); en caso de DBG el riesgo de CCR sincrónico es menor (10-20%) y el riesgo descrito de CCR metacrónico es muy variable, estimándose en un reciente metanálisis que la presencia de DBG tiene un valor predictivo positivo de CCR progresión a DAG o CCR de 14.6%⁴⁸. En caso de detección de displasia indefinida en la colonoscopia inicial, la progresión a neoplasia avanzada (DAG o CCR) ocurre en alrededor del 13% de los casos¹⁶. El estudio de vigilancia endoscópica de Friedman et al²⁸ ha permitido conocer la historia natural de la displasia en pacientes con EC de colon. La presencia de displasia se asociaba a CCR sincrónico en el 25% de los casos con DBG multifocal o recurrente y en el 50% de los casos con DAG; ninguno de los casos con DAG unifocal (seguidos todos ellos endoscópicamente) desarrollaron CCR durante el seguimiento.

de forma que se consiga mejorar la supervivencia de la enfermedad^{29,30,49}, aunque el nivel de evidencia de su eficacia es bajo. Un metanálisis Cochrane no encontró una clara evidencia de que la vigilancia endoscópica prolongue la supervivencia de los pacientes con colitis extensa, pero sí apreció que los cánceres se detectaban en un estadio más temprano⁵⁰. En un estudio caso-control más reciente, los pacientes que fueron sometidos a vigilancia endoscópica antes del diagnóstico de CCR presentaron tumores en un estadio más precoz y además se apreció una reducción de la mortalidad general y la relacionada con CCR⁵¹. A pesar de estos prometedores resultados, la vigilancia endoscópica no es una herramienta perfecta para la prevención del CCR, ya que se ha observado que un 15-22% de los CCR pueden aparecer antes de los 8 o 15 años de evolución de la enfermedad⁵² y que alrededor del 50% de los tumores diagnosticados en un programa de vigilancia fueron tumores de intervalo¹⁶.

Figura 1. Historia natural de la displasia en CU.



GUÍAS DE VIGILANCIA ENDOSCÓPICA

La prevención del CCR en la EII se basa en tres aspectos complementarios: un adecuado control de la actividad inflamatoria, el uso de fármacos quimioprotectores y la vigilancia endoscópica.

La vigilancia endoscópica se recomienda en pacientes con EII con el fin de detectar precozmente la aparición de displasia o CCR en estadios precoces,

Tradicionalmente se consideraba que la colonoscopia convencional no era capaz de detectar lesiones displásicas, por lo que se recomendaba tomar al menos 33 biopsias de diferentes segmentos colónicos en mucosa de aspecto normal y de cualquier lesión observada^{30,49}. Actualmente sabemos que la mayor parte de las lesiones displásicas son visibles, incluso con endoscopia convencional⁵³, y se están desarrollando técnicas que mejoren la capacidad de detección de displasia. La cromoendoscopia permite detectar lesiones sutiles y, según su apariencia, puede ayudar en la caracterización de estas lesiones. Se considera que es una técnica fácilmente aplicable a la práctica clínica y un reciente metanálisis muestra que puede incrementar la detección de displasia hasta en 3-5 veces⁵⁴. Sin embargo, tiene algunos inconvenientes: debe ser realizada por endoscopistas entrenados y no está disponible en todos los centros; junto a esto hay que tener en cuenta que el conocimiento de la historia natural de la displasia se basa en las lesiones detectadas con colonoscopia convencional y el significado de alguna de las lesiones observadas mediante cromoendoscopia no es todavía conocido. Con todo, las últimas Guías Británicas consideran

la cromoendoscopia con toma de biopsias dirigida como el método de elección para la vigilancia endoscópica, siempre que esté disponible²⁹.

ASPECTOS BÁSICOS EN LAS GUÍAS DE VIGILANCIA ENDOSCÓPICA.

Las guías de vigilancia endoscópica actuales pueden resumirse como sigue^{29,30,49}:

COLONOSCOPIA DE CRIBADO INICIAL

La vigilancia endoscópica se recomienda en pacientes con CU izquierda o extensa y en pacientes con EC colónica que afecte al menos un tercio del colon.

Se recomienda realizar una colonoscopia a los 8-10 años del inicio de los síntomas para reevaluar la máxima extensión microscópica y otros factores de riesgo.

El cribado debería iniciarse a los 8-10 años en pacientes con CU extensa o EC con afectación del 50% del colon, y a los 15 años en pacientes con CU izquierda o EC con afectación entre un tercio y la mitad del colon.

En caso de CEP, el cribado debería iniciarse en el momento del diagnóstico de EII.

COLONOSCOPIAS DE SEGUIMIENTO

El intervalo entre las colonoscopias de seguimiento no está claramente definido. Mientras que el consenso ECCO³⁰ recomienda realizar una colonoscopia cada 2-3 años y disminuir el intervalo según la duración de la enfermedad, la AGA abre la posibilidad a establecer un intervalo estable⁴⁹, y las Guías Británicas apuestan por un seguimiento adaptado a los hallazgos endoscópicos y otros factores de riesgo independientemente de la duración de la enfermedad²⁹.

Los pacientes de alto riesgo de CCR deberían ser seguidos anualmente: pacientes con colitis extensa y hallazgos endoscópicos o histológicos de inflamación moderada-grave, pacientes con

diagnóstico de estenosis en los 5 años anteriores que hayan desestimado tratamiento quirúrgico, pacientes con displasia en los 5 años previos que hayan desestimado cirugía, pacientes con CEP o trasplante hepático por CEP, pacientes con antecedentes familiares de primer grado de CCR diagnosticado antes de los 50 años²⁹.

PROCEDIMIENTO ENDOSCÓPICO

Dado que el objetivo de la vigilancia endoscópica es la detección de displasia, debe realizarse cuando la enfermedad se encuentra en remisión, para reducir los sesgos relacionados con la inflamación.

La técnica de elección es la cromoendoscopia con biopsias dirigidas, si está disponible. Si no está disponible, debe realizarse una colonoscopia convencional con toma de biopsias sobre mucosa normal (4 biopsias cada 10cm, mínimo 33 biopsias) y de cada lesión visible. Se recomienda que los pacientes de alto riesgo sean seguidos mediante cromoendoscopia, planteándose la posibilidad de remitir al paciente a un centro especializado si la técnica no está disponible en el centro propio.

MANEJO DE LA DISPLASIA

DISPLASIA PLANA

En pacientes con DAG o DBG multifocal se recomienda realizar colectomía, ya que el riesgo de CCR sincrónico o metacrónico es elevado.

El manejo de pacientes con DBG unifocal es controvertido. Algunos autores recomiendan colectomía y otros recomiendan repetir la colonoscopia en intervalos de tiempo más cortos (3-6 meses). La decisión debe tomarse de forma individualizada teniendo en cuenta la opinión del paciente, del gastroenterólogo y del cirujano; también deben considerarse otros aspectos como la presencia de factores de riesgo adicionales y el momento de diagnóstico de la displasia (si se detecta en la primera colonoscopia de cribado o de forma repetida refuerza la opción quirúrgica).

En caso de que la biopsia sea indefinida para

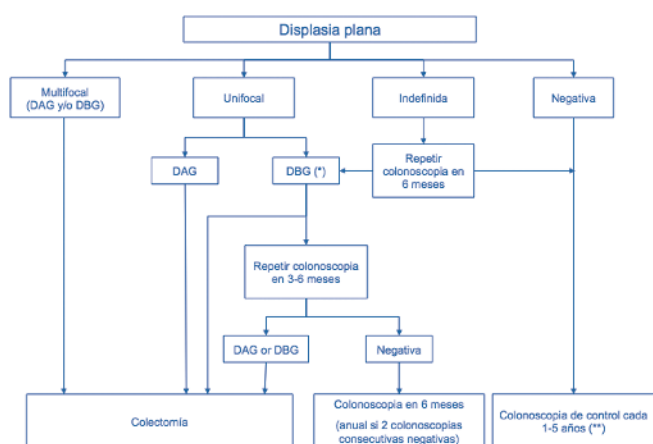
displasia, se recomienda una colonoscopia de control a los 3-12 meses.

En la figura 2 se propone un algoritmo para el manejo de la displasia plana.

DISPLASIA ELEVADA O MACROSCOPICAMENTE VISIBLE.

En estos casos es importante tener en cuenta la localización (en segmentos afectados por la EII o fuera de ellos), la resecabilidad y la presencia de displasia en vecindad o a distancia (figura 2).

Figura 2. Manejo de la displasia plana.



(*) Considerar colectomía en pacientes de alto riesgo (CEP, historia familiar de CCR, colitis extensa con inflamación grave endoscópica o histológica).

(**) Paciente de alto riesgo: Colonoscopia anual.

(***) Paciente de bajo o moderado riesgo: Colonoscopia cada 2-3 años 30,49 o cada 3-5 años 29

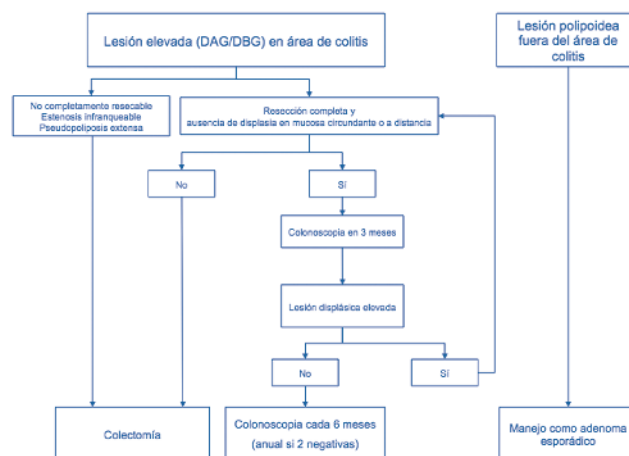
Una lesión polipoidea fuera de los segmentos afectados y sin displasia alrededor puede ser considerada y manejada como un adenoma esporádico.

Una lesión elevada en segmentos afectados, que pueda ser extirpada completamente, y sin displasia en la mucosa de alrededor, puede ser manejada endoscópicamente sin necesidad de realizar colectomía. Sin embargo si la lesión no puede resecarse completamente o si se detecta displasia en la mucosa circundante o a distancia, se recomienda cirugía.

CONCLUSIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal es una reconocida condición de alto riesgo para el desarrollo de CCR. Estudios recientes muestran que el riesgo es menor que el que se asumía previamente. La incidencia anual de CCR en pacientes con CU varía entre el 0.06 y el 0.16%, y en pacientes con EC se estima en 0.05%; el riesgo relativo de CCR es de 1.05-2.75 en pacientes con CU y 1.9-2.44 en EC. Se han descrito varios factores de riesgo, que permiten focalizar las estrategias preventivas en los pacientes que los presentan: enfermedad extensa y de larga duración, gravedad de la inflamación, antecedentes familiares de CCR y presencia de CEP. La vigilancia endoscopia, con el objetivo de detectar displasia o CCR en fases precoces, se recomienda para prevenir la aparición de esta enfermedad y mejorar su pronóstico. El mejor conocimiento de la historia natural de la displasia, la mejora del rendimiento diagnóstico de la colonoscopia mediante biopsias dirigidas y nuevos procedimientos endoscópicos, y las comunicaciones sobre los resultados del seguimiento endoscópico han conducido a cambios importantes en las guías de práctica clínica, en las que se tienen en cuenta los factores de riesgo para establecer los intervalos de seguimiento y se acepta un manejo no quirúrgico de la displasia en algunos casos.

Figura 3. Manejo de lesiones displásicas elevadas.



BIBLIOGRAFÍA

1. Ullman TA, Itzkowitz SH. Intestinal inflammation and cancer. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1807–16.
2. Palli D, Trallori G, Bagnoli S, et al. Hodgkin's disease risk is increased in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2000;119(3):647–53.
3. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliever E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer*. 2001;91(4):854–62.
4. Winther KV, Jess T, Langholz E, Munkholm P, Binder V. Long-term risk of cancer in ulcerative colitis: a population-based cohort study from Copenhagen County. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(12):1088–95.
5. 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(4):1039–46.
6. Lakatos L, Mester G, Erdelyi Z, et al. Risk factors for ulcerative colitis-associated colorectal cancer in a Hungarian cohort of patients with ulcerative colitis: results of a population-based study. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(3):205–11.
7. 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):382–9.
8. 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.
9. Castaño-Milla C, Chaparro M, Gisbert JP. Has the Risk of Developing Colorectal Cancer in Patients With Ulcerative Colitis Been Overstated? a Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2012;142(5, Supplement 1):S–251.
10. Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(6):639–45.
11. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*. 2001;48(4):526–35.
12. Crohn B, Rosenberg H. The sigmoidoscopic picture of chronic ulcerative colitis (non-specific). *Am J Med Sci*. 1925;170:220–228.
13. Katsanos K, Tsianos E. Inflammatory bowel disease related cancer. *Ann Gastroenterol*. 2002;15:134–142.
14. Katsanos KH, Vermeire S, Christodoulou DK, et al. Dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease 10 years after diagnosis: results of a population-based European collaborative follow-up study. *Digestion*. 2007;75(2-3):113–21.
15. Katsanos KH, Tatsioni A, Pedersen N, et al. Cancer in inflammatory bowel disease 15 years after diagnosis in a population-based European Collaborative follow-up study. *J Crohns Colitis*. 2011;5(5):430–42.
16. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2006;130(4):1030–8.
17. Weedon DD, Shorter RG, Ilstrup DM, Huizenga KA, Taylor WF. Crohn's disease and cancer. *New Eng J Med*. 1973;289(21):1099–103.
18. Gyde SN, Prior P, Macartney JC, et al. Malignancy in Crohn's disease. *Gut*. 1980;21(12):1024–9.
19. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *Lancet*. 1990;336(8711):357–9.
20. Gillen CD, Andrews HA, Prior P, Allan RN. Crohn's disease and colorectal cancer. *Gut*. 1994;35(5):651–5.
21. Persson PG, Karlén P, Bernell O, et al. Crohn's disease and cancer: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 1994;107(6):1675–9.
22. Mellemkjaer L, Johansen C, Gridley G, et al. Crohn's disease and cancer risk (Denmark). *Cancer Causes Control*. 2000;11(2):145–50.
23. Jess T, Winther KV, Munkholm P, Langholz E, Binder V. Intestinal and extra-intestinal cancer in Crohn's disease: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County, Denmark. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19(3):287–93.
24. Jess T, Gomborg M, Matzen P, Munkholm P, Sørensen TIA. Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(12):2724–9.
25. Canavan C, Abrams KR, Mayberry J. Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(8):1097–104.
26. von Roon AC, Reese G, Teare J, et al. The risk of cancer in patients with Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 2007;50(6):839–55.
27. Laukoetter MG, Mennigen R, Hannig CM, et al. Intestinal cancer risk in Crohn's disease: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg*. 2011;15(4):576–83.
28. Friedman S, Rubin PH, Bodian C, Harpaz N, Present DH. Screening and surveillance colonoscopy in chronic Crohn's colitis: results of a surveillance program spanning 25 years. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(9):993–8.
29. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, et al. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut*. 2010;59(5):666–89.

30. Biancone L, Michetti P, Travis S, et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Special situations. *J Crohns Colitis*. 2008;2(1):63–92.
31. Gillen CD, Walmsley RS, Prior P, Andrews HA, Allan RN. Ulcerative colitis and Crohn's disease: a comparison of the colorectal cancer risk in extensive colitis. *Gut*. 1994;35(11):1590–2.
32. Choi PM, Zelig MP. Similarity of colorectal cancer in Crohn's disease and ulcerative colitis: implications for carcinogenesis and prevention. *Gut*. 1994;35(7):950–4.
33. Söderlund S, Brandt L, Lapidus A, et al. Decreasing time-trends of colorectal cancer in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2009;136(5):1561–7.
34. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Eng J Med*. 1990;323(18):1228–33.
35. Mathy C, Schneider K, Chen Y-Y, et al. Gross versus microscopic pancolitis and the occurrence of neoplasia in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2003;9(6):351–5.
36. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: endoscopic appearances help predict cancer risk. *Gut*. 2004;53(12):1813–6.
37. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2004;126(2):451–9.
38. Gupta RB, Harpaz N, Itzkowitz S, et al. Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a cohort study. *Gastroenterology*. 2007;133(4):1099–105.
39. Karvellas CJ, Fedorak RN, Hanson J, Wong CKW. Increased risk of colorectal cancer in ulcerative colitis patients diagnosed after 40 years of age. *Can J Gastroenterol*. 2007;21(7):443–6.
40. Askling J, Dickman PW, Karlén P, et al. Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2001;120(6):1356–62.
41. Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, Young HS, Blackstone MO. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2002;56(1):48–54.
42. Torres J, Pineton de Chambrun G, Itzkowitz S, Sachar DB, Colombel J-F. Review article: colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(5):497–508.
43. Thackeray EW, Charatcharoenwittaya P, Elfaki D, Sinakos E, Lindor KD. Colon neoplasms develop early in the course of inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(1):52–6.
44. Riddell RH. Premalignant and early malignant lesions in the gastrointestinal tract: definitions, terminology, and problems. *Am J Gastroenterol*. 1996;91(5):864–72.
45. Melville DM, Jass JR, Morson BC, et al. Observer study of the grading of dysplasia in ulcerative colitis: comparison with clinical outcome. *Hum Pathol*. 1989;20(10):1008–14.
46. Bernstein CN, Shanahan F, Weinstein WM. Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis? *Lancet*. 1994;343(8889):71–4.
47. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, Itzkowitz SH. AGA technical review on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2010;138(2):746–74.
48. Thomas T, Abrams KA, Robinson RJ, Mayberry JF. Meta-analysis: cancer risk of low-grade dysplasia in chronic ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(6):657–68.
49. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, et al. AGA medical position statement on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2010;138(2):738–45.
50. Collins PD, Mpofu C, Watson AJ, Rhodes JM. Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD000279.
51. Lutgens MWMD, Oldenburg B, Siersema PD, et al. Colonoscopic surveillance improves survival after colorectal cancer diagnosis in inflammatory bowel disease. *Br J Cancer*. 2009;101(10):1671–5.
52. Lutgens MWMD, Vleggaar FP, Schipper MEI, et al. High frequency of early colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2008;57(9):1246–51.
53. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Most dysplasia in ulcerative colitis is visible at colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2004;60(3):334–9.
54. Subramanian V, Mannath J, Ragunath K, Hawkey CJ. Meta-analysis: the diagnostic yield of chromoendoscopy for detecting dysplasia in patients with colonic inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(3):304–12.