

## DÉPISTAGE

# Surveillance et prévention du risque de cancer colorectal dans les MICI

## *Surveillance and prevention of colorectal cancer in IBD*

Jacques Belaïche

CHU Sart Tilman, service d'Hépatogastroentérologie et oncologie digestive, Université de Liège, Belgique  
jacques.belaiche@chu.ulg.ac.be

### ■ Résumé

Les patients souffrant de maladie de Crohn (MC) et de colite ulcéreuse sont exposés à un risque accru de développer un cancer colorectal. Ce risque commence à s'élever 8 à 10 ans après le diagnostic et atteint environ 8 % à 20 ans et 18 % après 30 ans. Les principaux facteurs de risque sont une colite étendue, la longue durée de la maladie, et comme facteurs

associés, une cholangite sclérosante et des antécédents familiaux de cancer colorectal. La dysplasie est considérée comme le marqueur et le précurseur du cancer. La recherche d'une dysplasie est à la base du programme de surveillance endoscopique. Les dérivés du 5-ASA pourraient avoir un effet protecteur sur le risque de cancer.

### Mots-clés

Cancer colorectal, Colite, Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI)

### ■ Abstract

Patients with a Crohn's or ulcerative colitis are at increased risk to develop a colorectal cancer (CRC). This risk starts to increase 8-10 years after diagnosis and reaches around 8% after 20 years and 18% after 30 years. The main risk factors are extensive colitis, long duration of the disease, associated sclerosing

cholangitis and family history of colorectal cancer. Dysplasia remains the best marker for managing risk cancer in IBD. Surveillance colonoscopy programmes have been developed with the aim of reducing morbidity and mortality due to CRC. The 5-ASA usage may have some chemoprevention effect.

### Keywords

Colorectal cancer, Colitis, Inflammatory bowel disease (IBD)

### ■ Introduction

Dans les pays occidentaux, la prévalence des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), rectocolite ulcéro-hémorragique (RCH) et maladie de Crohn (MC) a augmenté de façon significative au cours des dernières décades. L'amélioration des traitements médicaux et chirurgicaux a permis un allongement très significatif de l'espérance de vie des malades atteints

de ces affections. Toutefois, les complications à long terme, en particulier le risque de cancer colorectal (CRC), continuent à poser problème. On estime que 2 % des CRC de la population générale surviennent chez des malades porteurs de MICI, et inversement, la prévalence globale du CRC sur MICI de siège colique est d'environ 3-4 %.

## ■ Le cancer colorectal

La plupart des études montrent une augmentation de l'incidence du CRC aussi bien dans la RCH que la MC colique [1-3].

### Rectocolite ulcéro-hémorragique

#### ■ *Fréquence et facteurs de risques principaux*

- Ancienneté de la maladie: avant 8-10 ans d'évolution, le risque de CRC n'est pas supérieur à celui de la population générale. Le risque augmente ensuite de 0,5 % à 1 % par an pour atteindre une incidence de 8 % à 20 ans. Ces données permettent de recommander une surveillance endoscopique à partir de 8-10 ans d'évolution. La méta-analyse de Eaden et coll., réalisée en 2001 à partir de 116 travaux regroupant environ 54 000 patients atteints de RCH, est souvent considérée comme le travail de référence [4]. Le risque de CRC dans ce travail est estimé à 2 % à 10 ans, 8 % à 20 ans et 18 % à 30 ans d'évolution. Depuis cette méta-analyse, plusieurs travaux récents en particulier celui du St Mark's Hospital ont revu cette fréquence à la baisse [5]. Ce travail est important car il s'agit d'une part, des résultats du suivi prospectif du programme de surveillance sur 30 ans et d'autre part, il inclut pour la première fois les dysplasies. Le risque de CRC est plus faible que dans la méta-analyse : 0 % à 10 ans, 2,5 % à 20 ans et 7,6 % à 30 ans. Par contre, si l'on inclut les dysplasies, les taux observés sont proches de ceux de la méta-analyse. Les raisons de ces variations d'incidence ne sont pas claires. Si l'on considère l'ensemble des résultats observés dans les différents pays on peut estimer la prévalence du CRC dans la RCH à 3,7 % ;
  - Etendue de la colite : elle représente le deuxième facteur de risque indépendant de CRC [4]. Le risque est surtout élevé dans les pancolites (RR : 14,8) intermédiaire dans les colites gauches (RR : 2,8) et non élevé dans les proctites ;
  - Autres facteurs associés : un antécédent familial de CRC augmente le risque relatif de 2,5 et culmine à 9,2 si le cancer est survenu avant l'âge de 50 ans. Le risque cumulé maximum est observé dans les RCH associées à une CSP, 19 %, 31 %, et 50 % à 10, 20 et 30 ans de suivi de la RCH respectivement [6]. Le risque demeure après transplantation hépatique. La RCH a souvent un phénotype particulier, souvent infra clinique avec une longue période asymptomatique, augmentant du même coup, la durée d'évolution de la maladie et donc le risque de CRC.
- #### ■ *Facteurs de risques discutés*
- âge : le jeune âge du malade au diagnostic constitue, dans certaines études un facteur de risque indépendant ;
  - Sévérité de la colite : la sévérité de la maladie définie par la fréquence des poussées n'est pas considérée comme un facteur de risque. Par contre, des études récentes ont clairement montré que la sévérité de l'inflammation définie par l'endoscopique et/ou l'histologie, était corrélée à un risque

élevé de dysplasie [7]. L'effet délétère de l'inflammation chronique semble indirectement confirmé par le pouvoir protecteur potentiel de certains médicaments utilisés dans le contrôle de l'inflammation, en particulier les dérivés salicylés [8].

### Maladie de Crohn

Les données concernant la MC sont plus fragmentaires. Le risque de CRC au cours de la MC avec atteinte colique semble cependant similaire à celui de la RCH. Le risque relatif, dans une méta-analyse récente regroupant 12 études était de 2,5 (95 % IC : 1,3-4,7) et atteignait 4,5 (95 % IC : 1,3-1,49) en cas d'atteinte colique isolée. Le risque n'était pas augmenté dans les atteintes isolées du grêle [3].

L'étendue de l'atteinte colique et l'ancienneté de la maladie (10 ans d'évolution) constituaient comme dans la RCH les deux facteurs principaux de risques. Les autres facteurs identifiés étaient : l'âge > 45 ans, une maladie sténosante, le jeune âge au diagnostic et un antécédent familial de CRC.

### Caractéristiques du cancer colorectal

Le diagnostic de CRC compliquant les MICI est difficile. Les symptômes peuvent être masqués par la colite elle-même et les lésions endoscopiques ou radiologiques sont le plus souvent difficiles à interpréter. Ces cancers surviennent chez des sujets plus jeunes que ceux observés dans la population générale et sont souvent multifocaux. Le cancer se développe sous forme d'une lésion plane dans 95 % des cas, et échappe à la séquence classique adénome-cancer. Il est souvent associé, comme nous le verrons, à une dysplasie focale ou diffuse.

Les mécanismes de la cancérogénèse semblent différents de ceux observés dans les cancers sporadiques. La mutation du gène APC serait, contrairement au cancer sporadique, tardive et rare, alors que celle de p53 serait précoce et fréquente. Par contre, les anomalies du contenu en ADN et l'expression de l'antigène sialosyl-Tn surviendraient précocement dans les deux situations cancéreuses.

Ces cancers sont souvent très invasifs en dépit de leur petite dimension. Le plus souvent, il s'agit d'adénocarcinomes indifférenciés. Longtemps réputé plus mauvais, le pronostic est en fait équivalent à celui des CRC sporadiques, avec des taux de survie de près de 55 % à 5 ans.

## ■ La dysplasie

La base rationnelle de la surveillance par coloscopie avec biopsies repose sur la notion de dysplasie comme marqueur et précurseur du cancer. Il existerait une filiation entre inflammation muqueuse – dysplasie de bas grade (DBG) – dysplasie de haut grade (DHG) et cancer. De ce point de vue, la coloscopie de surveillance a pour objectif de détecter sur les biopsies, les patients avec une DBG ou une DHG avant que ne survienne un cancer [9,10].

## Définition et classification

La dysplasie est considérée comme une lésion néoplasique mais non invasive. Sa définition est histologique et repose sur des modifications cytologiques et histologiques épithéliales précédant le développement d'un adénocarcinome caractérisé. Une classification standardisée a été établie et divise la dysplasie en 5 catégories : pas de dysplasie, dysplasie incertaine, DBG, DHG et cancer invasif. Le diagnostic de dysplasie est lourd de conséquence puisqu'il conduit à proposer une colectomie prophylactique. Affirmer une dysplasie peut être difficile surtout en cas de DBG et ce, d'autant plus qu'il existe un contexte inflammatoire et régénératif. Le terme de « dysplasie incertaine » traduit dans certains cas, ces difficultés diagnostiques. Aussi, plusieurs équipes se sont-elles interrogées sur la validité du diagnostic de dysplasie, en étudiant sa reproductibilité intra et inter -observateur. La reproductibilité intra-observateur est bonne, mais la reproductibilité inter-observateur n'est jamais parfaite, les divergences diagnostiques atteignant parfois 50 %. Les meilleurs scores de reproductibilité sont observés aux deux extrêmes : absence de dysplasie et DHG, et les plus mauvais pour « dysplasie incertaine » et DBG. Ces résultats ne remettent pas en cause l'intérêt de la dysplasie comme marqueur précancéreux mais soulignent la nécessité d'une confirmation du diagnostic par un deuxième pathologiste expérimenté, surtout si une colectomie prophylactique est envisagée.

## Diagnostic endoscopique

La dysplasie dans les MICI est souvent classée comme macroscopiquement en relief ou plane quand les lésions ne sont pas visibles en endoscopie.

### I Les lésions en relief

Elles sont souvent difficiles à repérer même pour un endoscopiste chevronné car elles peuvent se confondre avec les lésions inflammatoires. Les lésions visibles constituent un groupe très hétérogène comprenant des DALM (Dysplasia Associated Lesion or Mass), des lésions ressemblant à des adénomes sporadiques ALMs (Adenoma-like Lesion sporadic) et des adénomes sporadiques [11]. Les deux premières lésions siègent toujours sur le colon touché par la colite alors que l'adénome sporadique siège en dehors de l'atteinte inflammatoire colique. Ces lésions polypoïdes dysplasiques doivent être différenciées des pseudo polypes inflammatoires et des simples polypes hyperplasiques.

L'aspect endoscopique des DALM est évocateur lorsqu'elles sont sessiles ou nodulaires, étendues en plaque, larges, aux limites irrégulières, de consistance dure pouvant contenir des zones ulcérées ou hémorragiques. Les biopsies sont essentielles pour correctement classer la lésion en révélant des lésions étendues de dysplasie muqueuse, le plus souvent de haut grade sur la lésion elle-même ou à proximité d'elle. Le risque élevé de CRC

synchrone en cas de DALM qui peut atteindre dans certaines études plus de 40 %, implique la réalisation d'une colectomie [12].

Les ALMs sont habituellement des lésions plus circonscrites, souvent de petite taille, sessiles ou pédiculées, parfois difficiles à repérer en endoscopie, d'autant plus qu'elles peuvent siéger au milieu de pseudo polypes. Ils simulent en tout point un adénome sporadique même s'ils siègent en zone inflammatoire. Le traitement est discuté, souvent endoscopique [13].

L'adénome développé sur une muqueuse colique normale non touchée antérieurement ou actuellement par la colite constitue le troisième type de lésion en relief. Dans ce cas, le problème est plus simple, le traitement et le suivi sont ceux de l'adénome sporadique.

### I Dysplasie sur muqueuse plane

À côté des lésions en relief visibles, la dysplasie peut survenir dans près de 30 % des cas sur une muqueuse plane, macroscopiquement normale à l'endoscopie conventionnelle. Elle est alors décelée par hasard sur des biopsies systématiques réalisées selon le protocole recommandé de 4 biopsies par segment anatomique ou par segment de 10 cm du caecum au côlon descendant et tous les 5 cm au niveau du colon gauche. La sensibilité de ce protocole pour le diagnostic de dysplasie est de 90 % pour 33 biopsies et atteint 95 % quand on réalise 64 biopsies.

## Optimalisation du dépistage endoscopique

La difficulté à mettre en évidence une dysplasie en muqueuse plane a conduit au développement de nouvelles techniques endoscopiques dont l'objectif est de révéler à l'œil les discrètes anomalies de relief permettant de diriger plus efficacement les biopsies.

### I La chromoendoscopie

À l'aide d'une coloration par le bleu de méthylène (0,1 %) ou l'indigo carmin, la chromoendoscopie permet de révéler des lésions discrètes, planes ou légèrement surélevées où se porteront les biopsies. Dans une étude randomisée portant sur 165 RCH, la chromoendoscopie à l'aide du bleu de méthylène a détecté 3 fois plus de cancer et 4 fois plus de dysplasie que l'endoscopie conventionnelle [14]. La chromoendoscopie avait une sensibilité et une spécificité de 93 % pour le diagnostic de dysplasie.

### I Nouvelles techniques

Elles sont venues plus récemment enrichir l'arsenal de l'endoscopie diagnostique. Il s'agit principalement de l'endoscopie avec NBI (Narrow Band Imaging) ou encore de l'endoscopie confocale qui peut être associée à la chromoendoscopie. Dans une étude récente prospective, randomisée en cross over, comparant le NBI à la chromo-endoscopie, le NBI a permis de détecter plus de lésions suspectes que la chromoendoscopie mais le nombre de faux positifs était significativement plus élevé dans le groupe NBI

[15]. La durée d'examen du NBI était identique à l'endoscopie classique. Les performances de l'endoscopie confocale qui permet de réaliser une véritable histologie *in vivo* de la muqueuse sont plus encourageantes. Elle a permis de détecter 4,75 fois plus de lésions néoplasiques que l'endoscopie standard avec deux fois moins de biopsies réalisées [16]. Les performances diagnostiques sont encore améliorées quand l'endoscopie confocale est associée à la chromoendoscopie. Une étude très récente a montré que ses performances étaient supérieures à l'endoscopie confocale seule avec 2,5 fois plus de lésions détectées [17]. Ces nouvelles techniques qui méritent encore d'être mieux évaluées ne sont pas pour le moment recommandées en routine.

### Evolution de la dysplasie

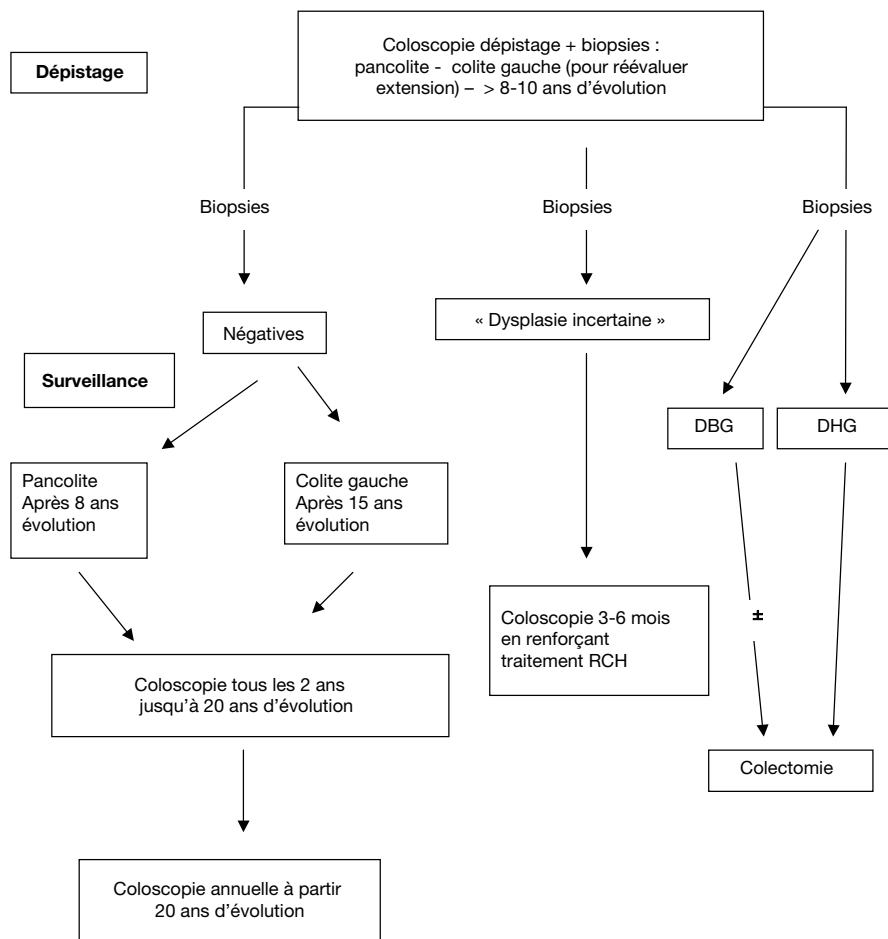
L'histoire naturelle de la dysplasie n'est pas connue à l'échelon individuel. La répartition uni ou multifocale de la dysplasie sur le côlon complique encore le problème. Il est important de souligner que la découverte d'une DBG unifocale a la même signification qu'une DBG multifocale et que l'absence de DBG à la

nouvelle coloscopie de surveillance ne diminue pas le risque de CRC. Dans un travail récent portant sur une cohorte de RCH avec DBG suivie pendant 10 ans, le nombre de malades ayant évolué vers une DHG ou vers un cancer était de 10 et 4 % respectivement [18]. Dans une méta-analyse très récente, le risque relatif de CRC et d'une DALM était 9 fois et 12 fois plus élevé respectivement, chez les malades porteurs de DBG avec un suivi moyen de 12 ans (19). Il existe cependant, des observations isolées qui montrent que la séquence DBG puis DHG avant l'apparition du cancer n'est pas automatique. Des cancers peuvent apparaître alors qu'à aucun moment une dysplasie n'a été mise en évidence aux différents contrôles endoscopiques.

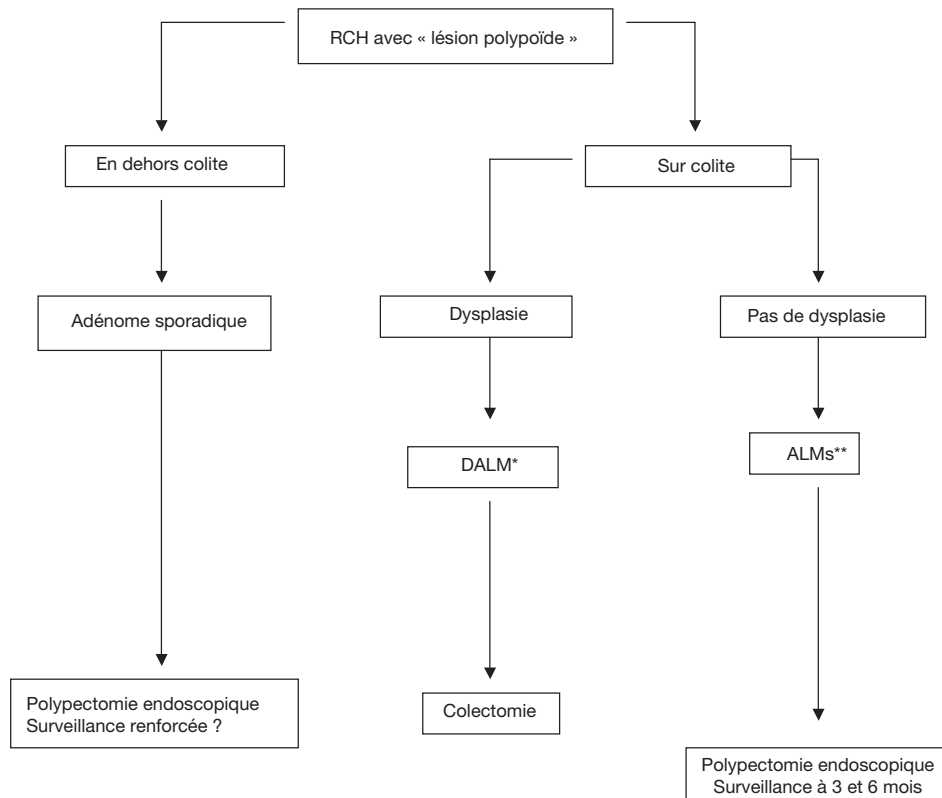
### Stratégie de surveillance (Fig. 1 et 2)

La coloscopie est le moyen le plus performant pour détecter des lésions précancéreuses ou des cancers développés sur colite inflammatoire.

La dysplasie malgré les limites que nous avons vues reste le meilleur marqueur du risque de cancer dans les MICI, à la base



**Figure 1**  
Stratégie de surveillance de la RCH par coloscopie et biopsies (adaptée de [20])



**Figure 2**  
Stratégie thérapeutique en cas de RCH associée à des « lésions polypoïdes » (adaptée de [20])

\*DALM: Dysplasia associated lesion or mass  
\*\*ALMs: Adenoma like mass sporadic

du programme de surveillance. La coloscopie doit être réalisée, comme nous l'avons vu, selon un protocole rigoureux incluant une coloration par bleu de méthylène ou indigo carmin, explorant minutieusement l'ensemble de la muqueuse colique, avec des biopsies réalisées sur toutes les lésions macroscopiques ainsi que des biopsies systématiques dans les 4 quadrants tous les 10 cm du cæcum au colon descendant et tous les 5 cm au niveau du colon gauche. Il est préférable de réaliser l'endoscopie en phase quiescente.

La conférence européenne de l'ECCO publiée en 2008 recommande dans la RCH, une coloscopie initiale ou de dépistage 8 à 10 ans après le début des symptômes aussi bien dans les pancolites que dans les colites gauches [20]. Au cours de cette coloscopie, l'étendue de la maladie doit être réévaluée et au besoin, modifiée si l'extension est significative.

Dans les pancolites, la coloscopie de surveillance après celle de dépistage, sera refaite tous les 2 ans jusqu'à 20 ans d'évolution, puis ensuite annuellement. Dans les colites gauches, la coloscopie de surveillance sera faite à partir de 15 ans d'évolution. La surveillance n'est pas nécessaire dans les proctites. Chez les patients avec cholangite sclérosante, la surveillance sera plus rapprochée, annuelle dès le diagnostic le CSP fait.

En cas de dysplasie incertaine sur muqueuse plane, si le diagnostic est confirmé par un anatomopathologiste expérimenté, la coloscopie de surveillance suivante sera faite dans les 3 à 6 mois. Il est recommandé d'intensifier dans l'intervalle, le traitement de la RCH. En cas de disparition, la surveillance habituelle est reprise. Si une DBG apparaît, l'attitude préconisée reste controversée en sachant que 20 à 30 % de ces patients peuvent évoluer vers une DHG, une DALM ou un cancer.

En cas de DHG sur muqueuse plane et a fortiori en cas de découverte d'un adénocarcinome, la coloproctectomie est indiquée.

Dans la DBG sur muqueuse plane, si le diagnostic est confirmé par un deuxième anatomopathologiste, la conduite reste discutée, on a le choix entre une surveillance rapprochée avec une nouvelle série de biopsies dans les 3 à 6 mois ou une coloproctectomie. La chirurgie semble d'autant plus justifiée si l'on tient compte de données de la méta-analyse récente [19]. Dans ce cas, il faudra informer le malade des complications possibles de la chirurgie : infertilité chez la femme, sténose anale, incontinence, cuffite et pochite.

Une coloproctectomie sera proposée en cas de DALM en raison de la présence fréquente d'un CRC synchrone. En cas d'ALMs

en zone inflammatoire, le traitement est discuté, souvent endoscopique. La conférence européenne de l'ECCO recommande une polypectomie endoscopique à condition qu'il n'y ait pas de dysplasie autour du polype ou sur un segment quelconque du colon. Après polypectomie, une nouvelle coloscopie sera réalisée 3 et 6 mois plus tard, suivie d'une surveillance régulière à condition qu'il n'y ait toujours pas de dysplasie.

Lorsque l'adénome siège en dehors de l'atteinte inflammatoire macroscopique et histologique, le traitement et le suivi sont ceux de l'adénome sporadique.

## ■ Chémoprévention

### Les salicylés (5-ASA)

Ils constituent encore le traitement de première ligne des poussées minimales à modérées des MICI et pourraient avoir de plus, un effet sur la prévention du cancer colique.

Dans la méta-analyse publiée en 2005 sur la chémoprévention des salicylates dans la RCH [21], le risque de développer un CRC était réduit chez les malades sous salicylés (OR : 0,51 ; IC 95 % = (0,37-0,69)), ce qui correspond à une réduction de risque de 49 %. Cet effet protecteur n'était en revanche pas observé pour la dysplasie (OR : 1,18 ; IC 95 % = (0,41-3,43)). Une dose de salicylés, d'au moins 1,2 g/j prise régulièrement pendant une période d'au moins 2 ans était associée dans cette méta-analyse à cet effet chémopréventif.

Si l'effet chémopréventif des salicylés est probable, il n'existe cependant pas de preuve définitive de leur rôle protecteur sur le CRC au cours des MICI. En effet, il n'y a pas de données prospectives et parmi les études publiées, certaines sont négatives. Il est cependant logique, en raison de la faible toxicité des salicylés sur le long terme, de continuer à les utiliser en chémoprévention. Dans cette optique, la compliance au traitement est un paramètre important à considérer. Le risque de développer un CRC est plus faible chez les patients compliants que non compliants au traitement par salicylés [22]. Un certain nombre de questions demeurent toutefois sans réponse : les 5-ASA ont-ils tous la même efficacité ? Place de la sulfasalazine qui est moins chère mais qui peut être responsable d'une carence en folates, considérée comme un facteur de risque de CRC ? Dose optimale de 5-ASA ?

### L'acide ursodésoxycholique

Il joue un rôle dans la prévention du CRC chez les sujets atteints de CSP associée à une RCH, avec une diminution du risque de CRC ou même de dysplasie de 74 % par rapport aux malades non traités [23]. Par contre, on ne sait pas si ce traitement joue un rôle dans la RCH sans CSP.

### Les folates

L'acide folique pourrait également avoir un rôle protecteur. Cependant, l'effet bénéfique de la supplémentation en folates par voie orale n'est pas établi.

## Les immunomodulateurs

Les analogues des purines n'ont pas montré d'effet chémopréventif dans la seule étude qui a été réalisée [24]. L'effet du 5-ASA associé aux purines n'a pas été testé. Enfin, aucune information n'est actuellement disponible sur le rôle préventif du méthotrexate et des anti-TNF.

En définitive, même si la chémoprévention semble jouer un rôle bénéfique sur le risque de survenue du CRC, elle n'influence pas pour le moment, les modalités de dépistage et de surveillance de ces malades.

## ■ Conclusion

Le risque de cancer colorectal est clairement augmenté aussi bien dans la RCH que dans la MC. Ceci est particulièrement bien établi dans les sous-groupes de patients avec pancolite d'évolution prolongée, dans les RCH associées à une CSP et en cas d'antécédent familial de CRC. La surveillance repose sur l'endoscopie avec biopsies multiples dont l'objectif essentiel est la recherche de lésions macroscopiques et de lésions microscopiques de dysplasie. Un programme de surveillance optimale reste cependant à définir. Les progrès de la biologie moléculaire et des nouvelles techniques d'endoscopie devraient représenter un pas supplémentaire vers une optimisation du programme de surveillance.

## ■ Références

- Bernstein CN, Blanchard JF, Kliewer E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer* 2001;91:854-62.
- Winter 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;2:1088-95.
- Canavan C, Abrams KR, Mazyberry JF. Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. *Alim Pharmacol Ther* 2006;23:1097-104.
- Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: A meta-analysis. *Gut* 2001;48:526-35.
- Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, Rumbles S, Schofield G, Kamm MA, Williams CB, Price AB, Talbot IC, Forbes A. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2006;130:1030-8.
- 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;56:48-54.
- Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, Rumbles S, Schofield G, Kamm M, Williams C, Price A, Talbot I, Forbes A. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2004;126:451-9.
- Rubin DT, Cruz-Correa MR, Gasche C, Jass JR, Lichtenstein GR, Montgomery EA, Riddell RH, Rutter MD, Ullman TA, Velayos FS, Itzkowitz S and the 5-ASA in Colorectal Cancer Prevention

- Meeting Group. Colorectal Cancer Prevention in inflammatory bowel disease and the role of 5-aminosalicylic acid: a clinical review and update. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:265-74.
9. Itzkowitz SH, Harpaz N. Diagnosis and management of dysplasia in patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2004;126:1634-48.
  10. Ullman T, Croog V, Harpaz N, Sachar D, Itzkowitz S. Progression of flat low-grade dysplasia to advanced neoplasia in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;125:1311-9.
  11. Odze RO. Adenoma and adenoma-like DALMs in chronic ulcerative colitis: a clinical, pathological, and molecular review. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1746-50.
  12. Blackstone MO, Riddell RH, Rogers BHG, Levin B. Dysplasia associated lesion or mass (DALM) detected by colonoscopy in long-standing ulcerative colitis: an indication for colectomy. *Gastroenterology* 1981;80:366-74.
  13. Odze RD, Farraye FA, Hecht JL, Hornick JL. Long-term follow-up after polypectomy treatment for adenoma-like dysplastic lesions in ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:534-41.
  14. Kiesslich R, Fritsch J, Holtmann M, Koehler H, Stolte M, Kanzler S, Nafe B, Jung M, Galle PR, Neurath M. Methylene blue-aided chromoendoscopy for detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;124:880-8.
  15. Dekker E, Van Den Broek FJ, Reitsma JB, Hardwick JC, Van Deventer SJ, Hommes DW, Fockens P. Narrow-band imaging compared with conventional colonoscopy for the detection of dysplasia in patients with longstanding ulcerative colitis. *Endoscopy* 2007;39:216-21.
  16. Kiesslich R, Goetz M, Lammersdorf K, Schneider C, Burg J, Srtolte M, Vieth M, Nafe B, Galle PR, Neurath MF. Chromoscopy-guided endomicroscopy increases the diagnostic yield of intraepithelial neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:874-82.
  17. Hurlstone DP, Kiesslich R, Thomson M, Atkinson R, Cross SS. Confocal chromoscopic endomicroscopy is superior to chromoscopy alone for the detection and characterisation of intraepithelial neoplasia in chronic ulcerative colitis. *Gut* 2008;57:196-204.
  18. Lim CH, Dixon MF, Vail A, Fordman D, Lynch DA, Axon AT. Ten year follow-up of ulcerative colitis patients with and without low grade dysplasia. *Gut* 2003;52:1127-32.
  19. Thomas T, Abrams KA, Robinson RJ, Mayberry JF. Meta-analysis: cancer risk of low-grade dysplasia in chronic ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:657-68.
  20. ECCO. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Special situations. *Crohn's Colitis* 2008;2:63-92.
  21. Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1345-53.
  22. Van Staa TP, Card T, Logan RF, Leufkens HG. 5-Aminosalicylate use and colorectal cancer risk in inflammatory bowel disease: a large epidemiological study. *Gut* 2005;54:1573-8.
  23. Pardi DS, Loftus ED, Kremers WK, Keach J, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventing agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2003;124:889-93.
  24. Matula S, Croog V, Itzkowitz S, Harpaz N, Bodian C, Hossains S, Ullman T. Chemoprevention of colorectal neoplasia in ulcerative colitis: the effect of 6-mercaptopurine. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:1015-21.