

Surveillance endoscopique de la dysplasie dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Endoscopic screening of dysplasia in inflammatory bowel disease



L. Vuitton · F. Gonzalez · S. Koch

© Springer-Verlag France 2013

Pourquoi surveiller et dépister la dysplasie dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ?

Rectocolite hémorragique

Il est maintenant largement admis que les malades atteints de rectocolite hémorragique (RCH) d'évolution prolongée présentent un surrisque de cancer colorectal (CCR) par rapport à la population générale. Dans une récente méta-analyse, la RCH augmente le risque de CCR de 2,4 fois [1]. Ce risque varie selon les patients en fonction de plusieurs facteurs comme l'extension et l'activité endoscopique et histologique de la maladie [2]. Il est important d'identifier ces facteurs de risque afin de proposer aux malades une surveillance personnalisée et adaptée à leur niveau de risque.

Maladie de Crohn

Bien que moins de données soient disponibles, il est également établi qu'il existe une association entre maladie de Crohn (MC) colique et CCR. Le risque relatif de CCR varie de 2 à 5,6 % dans les études les plus récentes [3–5].

Les facteurs associés à ce risque sont l'extension de la colite et une activité prolongée de la maladie [6].

Le pronostic du CCR associé à une MICI a été longtemps considéré comme moins favorable que celui du CCR sporadique. En fait, des données récentes indiquent que le pronostic du CCR associé à une MICI est probablement semblable au CCR sporadique. Dans une étude de la « Mayo Clinic », 290 CCR associés à une MICI ont été appariés à un nombre égal de CCR sporadiques [7]. Les taux de survie à cinq ans étaient respectivement de 54 et 53 %, ce qui est concordant avec l'expérience du St Mark's Hospital qui rapportait un taux de survie à cinq ans encore plus favorable de 73 % [8].

Les patients atteints de RCH ou de MC colique représentent donc une population à haut risque de CCR et justifient une surveillance colique rapprochée et personnalisée qui fait appel à l'examen le plus sensible dans cette indication, la coloscopie. Aucune étude contrôlée randomisée ne prouve l'efficacité de la coloscopie de surveillance dans cette indication, mais un grand nombre de travaux suggère un effet bénéfique [9–12]. Dans une étude récente aux Pays-Bas, 149 patients avec un CCR associé à une MICI ont été identifiés dont 23 avaient une surveillance par coloscopie [13]. Le taux de survie à cinq ans était de 100 % dans ce groupe vs 74 % dans le groupe sans surveillance. Les cancers étaient diagnostiqués à des stades plus précoces dans le groupe surveillé. Ces résultats apportent la preuve que les malades bénéficient, grâce au dépistage par coloscopie, d'une survie prolongée.

Recommandations de surveillance

Quels patients à risque ?

Plusieurs facteurs de risque de survenue d'un cancer au cours des colites inflammatoires ont été identifiés.

L. Vuitton
Service de gastroentérologie et nutrition, CHU Jean-Minjoz,
3, boulevard Fleming, F-25030 Besançon cedex, France

F. Gonzalez
Service de gastroentérologie, polyclinique du Grand Sud,
Nîmes, France

Service des maladies de l'appareil digestif, hôpital Saint-Eloi,
CHU de Montpellier, France

S. Koch (✉)
Service de gastroentérologie et nutrition, CHU Jean-Minjoz,
3, boulevard Fleming, F-25030 Besançon cedex, France
e-mail : skoch@chu-besancon.fr

Ancienneté

L'ancienneté de la RCH est un des facteurs de risque le mieux connu. Dans une méta-analyse de 19/116 études référencées entre 1935 et 1999, le risque cumulé de CCR était de 2 % à dix ans, de 8 % à 20 ans et de 18 % à 30 ans d'évolution de la maladie [14]. Le risque est probablement inférieur comme le souligne l'étude plus récente de Rutter et al. [8] en 2006. Cette série, la plus importante rapportée, a permis l'étude de 600 malades surveillés sur une période de 30 ans : le risque de CCR au cours de la RCH était évalué à 2,5 % à 20 ans, à 7,6 % à 30 ans et à 10,8 % à 40 ans d'évolution de la maladie. Les différences observées dans les risques rapportés reflètent probablement l'amélioration des stratégies de surveillance et/ou un meilleur contrôle de l'inflammation par les thérapeutiques modernes. Cependant, dans ce travail, la valeur relative de l'ancienneté de la colite ne constituait pas un facteur de risque indépendant de cancer. Cela suggère qu'il n'est sans doute pas utile de renforcer le rythme de la surveillance coloscopique sur la seule base de l'ancienneté de la maladie.

Cholangite sclérosante primitive

Le risque de CCR est nettement augmenté lorsque coexistent une cholangite sclérosante primitive (CSP) et une colite inflammatoire. Ce surrisque apparaît dès le diagnostic de cholangite et persiste après transplantation hépatique [15]. Dans une méta-analyse publiée en 2002, le risque de CCR en cas de CSP était multiplié par quatre [16].

Extension

L'extension de la maladie est également bien corrélée au risque de CCR. Ainsi, les maladies limitées au rectum ou au rectosigmoïde n'ont pas de surrisque d'évolution néoplasique alors que les pancolites ont un risque maximum [14]. Sur une vaste cohorte de plus de 3 000 malades suédois, les rectites avaient un ratio standardisé d'incidence de cancer à 1,7 (NS), les colites gauches à 2,8 et les pancolites à 14,8 [17]. Seules les RCH avec colite gauche (E2 de Montréal/Paris), ou les pancolites (E3), qui sont définies par une extension de la colite au-delà de l'angle gauche, et les MC coliques (L2) ou iléocoliques (L3) ont un risque augmenté de cancer.

Antécédent familial

Un antécédent familial de CCR chez un apparenté du premier degré augmenterait le risque de CCR d'un facteur 2 chez les patients ayant une MICI [18]. La survenue avant 50 ans d'un CCR chez un apparenté au premier degré constituerait la situation la plus à risque, multipliant par neuf le risque de dégénérescence d'une colite inflammatoire avec un risque absolu de cancer pour ces malades au cours d'une vie de 29 % [19].

Inflammation chronique intestinale

Le rôle de l'inflammation chronique intestinale dans la carcinogenèse colique a d'abord été suggéré par des études à l'échelle cellulaire [20]. Plusieurs études étayaient aussi cette hypothèse à l'échelle clinique. Une étude cas-témoin a ainsi observé qu'une maladie cliniquement active sur une période supérieure à un an pourrait multiplier le risque de cancer par trois [21]. La présence de pseudopolypes doublerait le risque de cancer [22,23], celle de sténoses le multiplierait par 4 [22]. À l'inverse, dans ce même travail, l'absence de lésion significative en endoscopie était associée à un risque significativement diminué de CCR (OR = 0,38). Enfin, l'activité inflammatoire histologique de la maladie a aussi été associée à un surrisque néoplasique. Dans une première étude de type cas-témoin, un score de sévérité inflammatoire histologique élevé constituait un facteur de risque de CCR indépendant en analyse multivariée (OR = 4,69) [24]. Dans une seconde étude anatomoclinique, une cohorte de 418 malades avait une surveillance régulière par endoscopiques avec biopsies [25]. Parmi ces malades, 65 avaient progressé au cours du suivi vers la dysplasie ou le cancer. L'analyse suggérait une relation significative entre le score moyen, au cours du temps, d'inflammation histologique et le risque de progression vers la dysplasie sévère ou le cancer.

Autres facteurs de risque

D'autres facteurs de risque de CCR ont été identifiés, mais avec un niveau de preuve inférieur, faute d'études suffisamment robustes ou du fait de résultats contradictoires. Ainsi, en 2001, *l'iléite de reflux* avait semblé constituer un puissant facteur de risque de cancer, mais ce résultat n'a pas été confirmé par une seconde étude publiée en 2005 [26,27]. Il a également été suggéré qu'un *début de la maladie à un âge précoce*, avant 15 ou 30 ans selon les études, pouvait constituer un facteur de risque indépendant de cancer [17]. Cependant, d'autres auteurs ont conclu à un facteur confondant avec l'étendue de la colite, la durée d'évolution ou l'hérédité de cancer [8].

Rythme de la surveillance endoscopique

Le diagnostic de néoplasie colique peut être tardif ou manqué chez 17 à 28 % des malades si l'on applique le principe de dépistage coloscopique basé uniquement sur la présence d'une pancolite évoluant depuis plus de huit-dix ans ou d'une colite gauche de plus de 15–20 ans [28,29]. Les présentes « recommandations » ont pour objectif d'intégrer la présence des différents facteurs de risque connus afin de mieux adapter le rythme de surveillance en fonction du niveau de risque estimé [30]. Il est maintenant recommandé de réaliser une *coloscopie systématique d'évaluation après six à huit ans d'évolution de toute colite inflammatoire*

quelle que soit sa topographie initiale, avec biopsies étagées pour préciser l'extension réelle histologique de la colite, mieux corrélée au risque de cancer et de dysplasie que l'atteinte macroscopique [2]. C'est l'atteinte maximale au cours du suivi qui sera retenue comme topographie de référence pour la surveillance du malade [31]. En s'inspirant des dernières recommandations éditées par « ECCO », on peut ainsi recommander une surveillance qui sera adaptée au niveau de risque des malades [32]. *En cas de CSP, une coloscopie annuelle* doit être réalisée dès le diagnostic et y compris après la transplantation hépatique. Sinon, le rythme des coloscopies dépendra de la présence de *quatre facteurs de risque* (un point par facteur) :

- pancolite ;
- inflammation endoscopique et/ou histologique sévère ;
- pseudopolypes et/ou sténose colique ;
- CCR chez un apparenté du premier degré.

Une coloscopie devra être pratiquée *tous les un-deux ans chez les malades à haut risque (trois-quatre points) et tous les trois-quatre ans chez ceux à risque modéré (zéro-deux points)*. Concernant « l'inflammation endoscopique et/ou histologique », seules les maladies caractérisées par une atteinte inflammatoire « sévère » ont été retenues comme facteur de risque dans les recommandations ECCO. Cependant, il faut noter que la « British Society of Gastroenterology », dans ses récentes recommandations, incluait les atteintes inflammatoires « modérées » au risque semble-t-il d'induire un excès de coloscopies peut-être injustifiées [33]. Une définition simple et reproductible d'une colite avec « inflammation sévère » à destination du clinicien peut être donnée sur la base du score de sévérité endoscopique de la Mayo Clinic qui est validé et du score histologique utilisé par Rutter et al. [24] bien que non validé [34]. Une atteinte inflammatoire sévère associerait la présence endoscopique de saignements spontanés et d'ulcérations à la présence histologique d'abcès cryptiques.

Comment réaliser la coloscopie et les biopsies ?

Il est recommandé, si cela est possible, de réaliser les coloscopies de surveillance **en période de rémission**, sans quoi la distinction histologique entre inflammation et dysplasie est difficile [32,33]. Comme dans le modèle de la coloscopie de dépistage du CCR en population générale, la préparation colique est primordiale, car elle affecte directement le taux de détection des lésions [35,36]. Dans ce but, il est fortement conseillé de réaliser des préparations de type fractionnées et d'utiliser une pompe à lavages [37,38]. En cas de préparation moyenne à mauvaise, un second examen doit être discuté. L'utilisation d'endoscopes de dernière génération avec une haute définition (HD) apparaît cruciale et pourrait modifier les protocoles de réalisation des biopsies [39]. De plus en plus d'auteurs s'accordent sur le fait que la

plupart des lésions dysplasiques sont en réalité visibles à la coloscopie [40]. Pour cette raison, la question du dépistage de la dysplasie par des biopsies aléatoires vs des biopsies ciblées par la coloration, c'est-à-dire chromoendoscopie (CE), est largement débattue. Les biopsies systématiques ont une très faible rentabilité : deux cas de dysplasie pour 5 098 biopsies aléatoires [41], 0/2 906 [40], 1/1 522 [42]. Avec l'aide d'un modèle mathématique, Awais et al. montrent qu'il faudrait réaliser 4 690 biopsies aléatoires pour arriver à un seuil de détection de la dysplasie avec 90 % de certitude [43]. La CE au bleu d'indigo carmin est une alternative qui paraît pertinente, car elle permet de cibler les biopsies sur des lésions visualisées grâce à la coloration. Dans trois études prospectives [40,41,44], un nombre significativement plus important de néoplasies intraépithéliales étaient détectées grâce à la CE par rapport à la coloscopie en lumière blanche standard.

Sur cette base, le consensus européen ECCO recommande la **CE avec biopsies ciblées comme procédure de choix** pour des « endoscopistes suffisamment entraînés » ; **à défaut, la pratique de biopsies aléatoires** (biopsies en quadrant tous les 10 cm) est recommandée en plus des biopsies ciblées pour la coloscopie standard en lumière blanche [32]. La Société anglaise de gastroentérologie propose des recommandations similaires [33]. Dans tous les cas, y compris dans la stratégie de biopsies ciblées, il paraît intéressant de réaliser aussi des **biopsies systématiques dans chaque segment colique pour établir un diagnostic histologique** d'activité inflammatoire, qui pourrait modifier le rythme de surveillance.

Pour finir, le rôle de la coloscopie HD avec colorations virtuelles reste à déterminer. Les colorations virtuelles (NBI, i-Scan, FICE) sont en cours d'évaluation et les données sont pour le moment insuffisantes pour les recommander. Cependant, les résultats sont encourageants. Par exemple, une étude très récente de l'équipe de Bisschops et al. [45] a comparé dans une étude prospective 50 patients surveillés par CE standard et 50 patients surveillés par NBI ; les taux de détection des lésions dysplasiques étaient similaires dans les deux groupes (en analyse par patient : 17,2 % pour la CE vs 24 % pour NBI). En revanche, le temps de retrait du coloscope était de 27 vs 20 minutes, donnant à la technique NBI un avantage pratique.

Définition des lésions rencontrées

Aspect macroscopique des lésions dysplasiques

En pratique, du bleu (indigo carmin) à 0,10–0,25 % est instillé dans la lumière du côlon à l'aide d'un cathéter spray, afin de tapisser la muqueuse de façon homogène, et la manœuvre est répétée tous les 10 cm à partir du cæcum.

Les lésions sont repérées et évaluées selon la classification de Kudo du pit pattern [46].

La description macroscopique endoscopique des lésions de dysplasie au sein d'une colite inflammatoire est très aléatoire, voire ambiguë dans la littérature [40], la définition en est d'autant plus difficile à donner. Il semble émerger actuellement une dichotomie simplifiée faisant disparaître « ALM (*adenoma-like mass*) » et « DALM (*dysplasia associated lesion or mass*) » du vocabulaire :

- les lésions visibles au sein de la colite semblables à des adénomes (*adenoma-like raised lesions*) représentent des lésions au pit pattern III ou IV de Kudo bien délimitées, non nécrotiques, sessiles ou pédiculées et sont habituellement accessibles à un traitement endoscopique de type mucosectomie ou dissection ;
- les lésions visibles au sein de la colite non semblables à des adénomes (*non-adenoma-like raised lesions*, NALRL) sont décrites comme des patchs ou plaques veloutées, des nodules irréguliers, des épaissements muqueux d'aspect condylomateux, des lésions sténosantes et des masses à large base d'implantation [47,48]. Ces lésions correspondent aux anciennes DALM décrites en 1981 [49] ;
- les polypes adénomateux qui surviennent en amont des segments macroscopiquement et histologiquement inflammatoires doivent être considérés comme des adénomes sporadiques.

Conduite à tenir en cas de dysplasie

Prérequis

Sur le plan histologique, l'interprétation de la dysplasie de bas grade ou haut grade se heurte à une variabilité inter-anatomopathologiste significative, même parmi des anatomopathologistes expérimentés dans la pathologie digestive. Pour cette raison, il est largement recommandé de demander **une seconde lecture par un anatomopathologiste indépendant** pour confirmer le diagnostic [50].

Prise en charge des lésions dysplasiques visibles

Adenoma-like raised lesion

Les lésions dysplasiques au sein d'une colite qui prennent l'aspect d'un adénome posent la question de leur résection endoscopique. Dans quatre études ces lésions ont été résectionnées endoscopiquement chez des patients atteints de RCH. Les résultats sont favorables puisque, au cours du suivi des patients, l'incidence de survenue de nouveaux adénomes était la même que chez des patients porteurs ou non de RCH qui avaient eu une résection endoscopique d'adénomes sporadiques [40,51–53]. Il peut donc être proposé de

résectionner les lésions *adenoma-like* au sein d'une colite par **mucosectomie ou dissection sous réserve que la lésion soit résectionnée en totalité et que les marges de résection soient saines**. Cependant, il est impératif de faire des biopsies en zone plane périphérique pour éliminer une dysplasie associée en zone plane [54].

Non-adenoma-like raised lesion

Il existe une très forte association entre la présence de NALRL et celle de CCR métachrone ou synchrone allant de 38 à 83 % [55,56]. Dans la plus large étude qui évalue les résultats du traitement endoscopique de ce type de lésions, le taux de récurrence était plus important qu'en cas de résection d'adénomes sporadiques (14 vs 0 %) sur un suivi de 4,8 ans [57]. C'est pourquoi **la colectomie est généralement recommandée dans ce cas**, quel que soit le grade de dysplasie.

Adénomes en zone saine

Les polypes dysplasiques qui surviennent en amont des segments coliques macroscopiquement et histologiquement atteints doivent être pris en charge comme des adénomes sporadiques. Le traitement endoscopique et le mode de surveillance après résection sont les mêmes que pour les adénomes sporadiques hors colite inflammatoire [53,54]. Par ailleurs, la présence d'adénomes coliques sporadiques ne doit pas faire changer le rythme de surveillance.

Prise en charge de la dysplasie sans lésion endoscopique visible, ou « en muqueuse plane »

Néoplasie intraépithéliale de haut grade

Il est très difficile de trouver la réponse à cette question dans la littérature, car il existe une confusion importante de la définition donnée à la dysplasie en « muqueuse plate ou plane » dans les études disponibles où les lésions planes et l'absence de lésion sont confondues au sein des mêmes sous-groupes. Une méta-analyse publiée en 1994, qui regroupait dix études prospectives, a observé que 15/47 néoplasies intraépithéliales de haut grade (NIE HG) ont évolué vers un CCR [55]. Des données publiées plus récemment de l'équipe de Rutter et al. [8] mais recueillies entre 1970 et 2001 indiquaient que deux sur huit patients avec NIE HG ont présenté un CCR au cours de la surveillance. Du fait de ces données, la plupart des sociétés savantes (ECCO, British, AGA) recommandent de proposer aux patients chez qui il est détecté une NIE HG, confirmée par deux anatomopathologistes indépendants, et en l'absence de lésion endoscopiquement visible, une colectomie totale. Toutefois, il apparaît qu'avec l'avènement de l'endoscopie moderne HD et assistée par colorations, ces cas de figure deviennent anecdotiques [40–42].

Néoplasie intraépithéliale de bas grade

Une fois encore les données dans la littérature sont contradictoires, beaucoup d'études ne différencient pas la néoplasie intraépithéliale de bas grade (NIE BG) sur lésion surélevée et NIE BG sans lésion visible et il est donc difficile d'établir des recommandations fondées sur les preuves. Une méta-analyse de 20 études de surveillance a étudié le risque de CCR chez 477 patients avec DBG en muqueuse plane et 31 patients avec DBG sur lésion. La valeur prédictive positive de la DBG était de 22 % pour la présence synchronisée de CCR [58]. Par contre, une étude prospective

suédoise n'a retrouvé aucun cas de progression vers un CCR et seulement deux cas de progression vers de la DHG en dix ans [59]. Les preuves sont donc actuellement insuffisantes pour établir la balance bénéfique/risque de la colectomie dans ce cas de figure. En l'absence de traitement chirurgical radical, il nous paraît en revanche indispensable d'engager une surveillance rapprochée par une coloscopie annuelle.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Annexe A.

Points forts

Il existe un surrisque de CCR chez les malades porteurs de MICI colique (RCH et MC colique) qui justifie un dépistage par coloscopie. Le pronostic de ce cancer est équivalent au cancer sporadique.

Les facteurs de risque de dysplasie outre l'existence d'une CSP et l'ancienneté de la maladie sont les suivants :

Antécédents familiaux de CCR	1 pt
Extension de la maladie macro- ou microscopique au-delà de l'angle gauche	1 pt
Persistance d'une activité inflammatoire macro- ou microscopique malgré les traitements	1 pt
Pseudopolypes ou sténoses	1 pt

La surveillance doit commencer six à huit ans après le début de la colite par une coloscopie avec biopsies étagées. *C'est la topographie maximale au cours de l'évolution qui est retenue comme topographie de référence.* Au cours de la RCH, seules les colites gauches et les pancolites sont à risque de cancer et doivent être surveillées. Au cours de la MC, les formes coliques ou iléocoliques sont également à risque.

Le rythme de surveillance par coloscopie proposé est le suivant :

CSP associée à la colite	Annuelle
Antécédent personnel de dysplasie	Annuelle
3–4 points : malades à haut risque	Tous les 1–2 ans
1–2 points : malades à risque modéré	Tous les 3–4 ans

Les coloscopies doivent être réalisées si possible en dehors des périodes inflammatoires, après une **préparation colique optimale**, fractionnée, avec des endoscopes

haute définition de dernière génération. Le repérage par **chromoendoscopie** des lésions associées à de la dysplasie permet de réaliser des biopsies ciblées des lésions et de leur pourtour. Cependant, les biopsies étagées en quadrant, bien que moins pertinentes, restent une technique possible par défaut. Des biopsies segmentaires permettent dans tous les cas d'éliminer une inflammation histologique. Le diagnostic histologique de dysplasie est difficile et doit être confirmé par une seconde lecture par un anatomopathologiste indépendant.

On décrit trois types de lésions :

- les adénomes sporadiques situés en amont des segments atteints qui doivent être pris en charge comme chez les patients sans MICI et qui ont le même pronostic ;
- les lésions surélevées semblables à des adénomes au sein de la colite *adenoma-like raised lesions*. Elles peuvent être résectionnées endoscopiquement quel que soit le degré de dysplasie, sous réserve que la résection soit complète, les marges saines et la muqueuse alentour ou à distance non dysplasique ;
- les lésions surélevées non semblables à des adénomes au sein de la colite NALRL. Ces lésions, rarement accessibles à un traitement endoscopique, doivent faire discuter une colectomie totale quel que soit le grade de dysplasie en raison d'une fréquence élevée de dysplasie ou cancer synchronisé et métachrone.

La découverte de dysplasie de haut grade sur des biopsies systématiques et/ou en muqueuse plane doit faire discuter une colectomie totale. Dans cette situation, il n'y a pas de consensus concernant la dysplasie de bas grade, un contrôle et une surveillance rapprochés peuvent être une alternative à la chirurgie.

Références

- 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;10:639–45.
- Mathy C, Schneider K, Chen YY, Varma M, Terdiman JP, Mahadevan U. Gross versus microscopic pancolitis and the occurrence of neoplasia in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2003;9:351–5.
- Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *Lancet* 1990;336:357–359.
- Jess T, Gamborg M, Matzen P, Munkholm P, Sørensen TI. Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2724–9.
- Jess T, Loftus EV Jr, Velayos FS, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Smyrk TC, et al. Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from olmsted county, Minnesota. *Gastroenterology* 2006;130:1039–46.
- Basseri RJ, Basseri B, Vassilaki ME, Melmed GY, Ippoliti A, Vasilias EA, et al. Colorectal cancer screening and surveillance in Crohn's colitis. *J Crohns Colitis* 2012;6:824–9.
- Delaunoy T, Limburg PJ, Goldberg RM, Lymp JF, Loftus EV Jr. Colorectal cancer prognosis among patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:335–42.
- Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, Rumbles S, Schofield G, Kamm MA, et al. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2006;130:1030–8.
- Jonsson B, Ahsgren L, Andersson LO, Stenling R, Rutegard J. Colorectal cancer surveillance in patients with ulcerative colitis. *Br J Surg* 1994;81:689–91.
- Nugent FW, Haggitt RC, Gilpin PA. Cancer surveillance in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1991;100:1241–8.
- Lofberg R, Brostrom O, Karlen P, Tribukait B, Ost A. Colonoscopic surveillance in long-standing total ulcerative colitis—a 15-year follow-up study. *Gastroenterology* 1990;99:1021–31.
- Eaden J, Abrams K, Ekbom A, Jackson E, Mayberry J. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:145–53.
- Lutgens MW, Oldenburg B, Siersema PD, Van Bodegraven AA, Dijkstra G, Hommes DW, et al. Colonoscopic surveillance improves survival after colorectal cancer diagnosis in inflammatory bowel disease. *Br J Cancer* 2009;101:1671–5.
- Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001;48:526–35.
- Loftus EV Jr, Aguilar HI, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Krom RA, Zinsmeister AR, et al. Risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis following orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1998;27:685–90.
- 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.
- Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med* 1990;323:1228–33.
- Nuako KW, Ahlquist DA, Mahoney DW, Schaid DJ, Siems DM, Lindor NM. Familial predisposition for colorectal cancer in chronic ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology* 1998;115:1079–83.
- Askling J, Dickman PW, Karlén P, Broström O, Lapidus A, Löfberg R, et al. Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2001;120:1356–62.
- Rhodes JM, Campbell BJ. Inflammation and colorectal cancer: IBD-associated and sporadic cancer compared. *Trends Mol Med* 2002;8:10–6.
- Jess T, Loftus EV Jr, Velayos FS. Risk factors for colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease: a nested case-control study from Copenhagen County, Denmark and Olmsted County, Minnesota. *Am J Gastroenterol* 2007;102:829–36.
- Rutter MD, Saunders BP, Schofield G, Forbes A, Price AB, Talbot IC. Pancolonic indigo carmine dye spraying for the detection of dysplasia in ulcerative colitis. *Gut* 2004;53:256–60.
- Velayos FS, Loftus EV Jr, Jess T, Harmsen WS, Bida J, Zinsmeister AR, et al. Predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology* 2006;130:1941–9.
- Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, Rumbles S, Schofield G, Kamm M, et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2004;126:451–9.
- Gupta RB, Harpaz N, Itzkowitz S, Hossain S, Matula S, Kornbluth A, et al. Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a cohort study. *Gastroenterology* 2007;133:1099–105.
- Heuschen UA, Hinz U, Allemeyer EH, Stern J, Lucas M, Autschbach F, et al. Backwash ileitis is strongly associated with colorectal carcinoma in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001;120:841–7.
- Haskell H, Andrews CW Jr, Reddy SI, Dendrinos K, Farraye FA, Stucchi AF, et al. Pathologic features and clinical significance of “backwash” ileitis in ulcerative colitis. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1472–81.
- Lutgens MW, Vleggaar FP, Schipper ME, Stokkers PC, Van der Woude CJ, Hommes DW, et al. High frequency of early colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gut* 2008;57:1246–51.
- Brackmann S, Andersen SN, Aamodt G, Langmark F, Clausen OP, Aadland E, et al. Relationship between clinical parameters and the colitis-colorectal cancer interval in a cohort of patients with colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:46–55.
- Bernstein CN. Surveillance programmes for colorectal cancer in inflammatory bowel disease: have we got it right? *Gut* 2008;57:1194–6.
- Moum B, Ekbom A, Vatn MH, Elgjo K. Change in the extent of colonoscopic and histological involvement in ulcerative colitis over time. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1564–9.
- Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B, Danese S, Gionchetti P, Moser G, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 3: special situations. *J Crohns Colitis* 2013;7:1–33.
- Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R, et al. IBD Section of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011;60:571–607.
- Samuel S, Bruining DH, Loftus EV Jr, Thia KT, Schroeder KW, Tremaine WJ, et al. Validation of the ulcerative colitis colonoscopic index of severity and its correlation with disease activity measures. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:49–54.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2012.08.003. Epub 2012 Aug 16.
- Harewood GC, Sharma VK, Garmo P. Impact of colonoscopy preparation quality on detection of suspected colonic neoplasia. *Gastrointest Endosc* 2003;58:76–9.
- Shaukat A, Oancea C, Bond JH, Church TR, Allen JI. Variation in detection of adenomas and polyps by colonoscopy and

- change over time with a performance improvement program. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1335–40.
37. Belsey J, Epstein O, Heresbach D. Systematic review: oral bowel preparation for colonoscopy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:373–84.
 38. Marmo R, Rotondano G, Riccio G, Marone A, Bianco MA, Stroppa I, et al. Effective bowel cleansing before colonoscopy: a randomized study of split-dosage versus non-split dosage regimens of high-volume versus low-volume polyethylene glycol solutions. *Gastrointest Endosc* 2010;72:313–20.
 39. Subramanian V, Ramappa V, Telakis E, Mannath J, Jawhari AU, Hawkey CJ, et al. Comparison of high definition with standard white light endoscopy for detection of dysplastic lesions during surveillance colonoscopy in patients with colonic inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012;19:350–5.
 40. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, Kamm MA, Williams CB, Forbes A. Most dysplasia in ulcerative colitis is visible at colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2004;60:334–9.
 41. Kiesslich R, Fritsch J, Holtmann M, Koehler HH, Stolte M, Kanzler S, et al. Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;124:880–8.
 42. Dekker E, Van den Broek FJ, Reitsma JB, Hardwick JC, Offerhaus GJ, Van Deventer SJ, et al. Narrow-band imaging compared with conventional colonoscopy for the detection of dysplasia in patients with longstanding ulcerative colitis. *Endoscopy* 2007;39:216–21.
 43. Awais D, Siegel CA, Higgins PD. Modelling dysplasia detection in ulcerative colitis: clinical implications of surveillance intensity. *Gut* 2009;58:1498–503.
 44. Hurlstone DP, Sanders DS, Lobo AJ, McAlindon ME, Cross SS. Indigo carmine-assisted high-magnification chromoscopic colonoscopy for the detection and characterisation of intraepithelial neoplasia in ulcerative colitis: a prospective evaluation. *Endoscopy* 2005;37:1186–92.
 45. Bisschops R, Bessissow T, Baert F, Ferrante M, Ballet V, Willekens H, et al. Chromo-endoscopy versus narrow band imaging in ulcerative colitis: a prospective randomized controlled trial. *Endoscopy* 2012;44(suppl 1):A26.
 46. Kudo S, Hirota S, Nakajima T, Hosobe S, Kusaka H, Kobayashi T, et al. Colorectal tumours and pit pattern. *Clin Pathol* 1994;47: 880–5.
 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;138:746–74.
 48. Odze RD. Adenomas and adenoma-like DALMs in chronic ulcerative colitis: a clinical, pathological, and molecular review. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1746–50.
 49. Blackstone MO, Riddell RH, Rogers BH, 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.
 50. Odze RD, Goldblum J, Noffsinger A, Alsaigh N, Rybicki LA, Fogt F. Interobserver variability in the diagnosis of ulcerative colitis-associated dysplasia by telepathology. *Mod Pathol* 2002;15:379–86.
 51. Vieth M, Behrens H, Stolte M. Sporadic adenoma in ulcerative colitis: endoscopic resection is an adequate treatment. *Gut* 2006;55:1151–5.
 52. 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.
 53. Rubin PH, Friedman S, Harpaz N, Goldstein E, Weiser J, Schiller J, et al. Colonoscopic polypectomy in chronic colitis: conservative management after endoscopic resection of dysplastic polyps. *Gastroenterology* 1999;117:1295–300.
 54. Friedman S, Odze RD, Farraye FA. Management of neoplastic polyps in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2003;9:260–6.
 55. Odze RD. Adenomas and adenoma-like DALMs in chronic ulcerative colitis: a clinical, pathological, and molecular review. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1746–50.
 56. Bernstein CN, Shanahan F, Weinstein WM. Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis? *Lancet* 1994;343:71–4.
 57. Hurlstone DP, Sanders DS, Atkinson R, Hunter MD, McAlindon ME, Lobo AJ, et al. Endoscopic mucosal resection for flat neoplasia in chronic ulcerative colitis: can we change the endoscopic management paradigm? *Gut* 2007;56:838–46.
 58. 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.
 59. Befrits R, Ljung T, Jaramillo E, Rubio C. Low-grade dysplasia in extensive, long-standing inflammatory bowel disease: a follow-up study. *Dis Colon Rectum* 2002;45:615–20.