

Índice

Resumo.....	2
Palavras-chave.....	2
Abstract	3
Introdução.....	4
Epidemiologia	6
Factores de Risco	13
Carcinogénese	20
Prevenção: <i>Follow up</i> e Quimioprofilaxia	26
Conclusão	35
Bibliografia.....	38

Resumo

A doença inflamatória intestinal é uma doença gastrointestinal crónica associada a um maior risco de vir a desenvolver carcinoma colo-rectal. Apesar deste só ocorrer numa minoria dos doentes com doença inflamatória intestinal, apresenta uma mortalidade significativa.

A duração da doença, a história familiar de carcinoma colo-rectal, a extensão da doença e a presença concomitante de colangite esclerosante primária são alguns dos factores de risco estabelecidos para o desenvolvimento de carcinoma colo-rectal na doença inflamatória intestinal.

Os mecanismos envolvidos na carcinogénese do carcinoma colo-rectal esporádico também desempenham um papel importante no desenvolvimento do carcinoma colo-rectal associado à doença inflamatória intestinal, nomeadamente a instabilidade cromossómica, a instabilidade de microssatélites e a hipermetilação.

A prevenção do carcinoma colo-rectal na doença inflamatória intestinal tem sido centrada em medidas secundárias, nomeadamente na colonoscopia de vigilância com múltiplas biopsias aleatórias, a qual parece reduzir a morbilidade e a mortalidade. Estudos recentes de prevenção primária da displasia e do carcinoma colo-rectal utilizando alguns fármacos como profiláticos do carcinoma colo-rectal sugerem um possível benefício.

O futuro da vigilância da doença inflamatória intestinal envolve o uso de novas técnicas endoscópicas (cromoendoscopia, *narrow band imaging*, endomicroscopia confocal) para melhorar a acuidade da colonoscopia, em conjunto com a quimioprofilaxia para ajudar a reduzir o risco de carcinoma colo-rectal na doença inflamatória intestinal.

Palavras-chave

Doença Inflamatória Intestinal; Doença de Crohn; Colite Ulcerosa; Carcinoma Colo-Rectal

Abstract

Inflammatory bowel disease is a chronic gastrointestinal disease associated with an increased risk of colorectal cancer. Although colorectal cancer occurs in a minority of inflammatory bowel disease patients, it carries a high mortality.

Established risk factors for the development of colorectal cancer in inflammatory bowel disease include longer duration of disease, family history of colorectal cancer, greater extent of disease and primary sclerosing cholangitis.

Concerning the mechanisms of carcinogenesis, it is now well established that the molecular alterations responsible for sporadic colorectal cancer, namely chromosomal instability, microsatellite instability and hypermethylation, also play a role in inflammatory bowel disease associated colon carcinogenesis.

Prevention of cancer in inflammatory bowel disease has been focused on secondary measures. Stratify for surveillance is based in colonoscopy with multiple random biopsies because it seems to reduce morbidity and mortality associated with inflammatory bowel disease related colorectal cancer. Recent studies of primary prevention of dysplasia and colorectal cancer using chemopreventive agents have suggested a possible benefit with a number of agents.

The future of inflammatory bowel disease surveillance involves the use of novel endoscopic techniques (chromoendoscopy, narrow-band imaging, confocal laser endomicroscopy) to enhance colonoscopic accuracy, in concert with chemopreventative medications to help reduce the risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease.

Introdução

A designação de Doença Inflamatória Intestinal (DII) abrange essencialmente a doença inflamatória crónica idiopática, ficando os outros contextos inflamatórios, nomeadamente os infecciosos excluídos. A Colite Ulcerosa e a Doença de Crohn são as principais variantes desta entidade, que se caracteriza pela activação da resposta imunológica e inflamatória de forma crónica e recidivante.

As origens históricas do conhecimento da Colite Ulcerosa e da Doença de Crohn são imprecisas e confundem-se entre si.

A Doença de Crohn (DC) apesar de observada pela primeira vez pelo cirurgião alemão Wilhelm Fabry em 1623 (Baumgart DC, 2008) só foi descrita em 1761 por Morgagni, que ao fazer a descrição de um doente, denominou a doença que ele sofria de “ileal passion” (Magro F *et al*, 2007) e só mais tarde, já no século XX, é que o famoso artigo de Crohn acabou por definir esta entidade como sendo DC (Greenstein AJ, 2000). A Colite Ulcerosa (CU) foi descrita como uma entidade individualizada por Samuel Wilks em 1859 (Greenstein AJ *et al*, 2000) apesar de já no final do século XVIII Mathew Baillie ter sugerido que existiam doentes com esta patologia no seu livro “Morbid Anatomy of Some of the Most Important Parts of the Human Body”.

De facto, a DII está entre as principais condições de alto risco para CCR, juntamente com a Polipose Adenomatosa Familiar (PAF) e o Carcinoma do cólon hereditário não associado a polipose (CCHNP) ou Síndrome de Lynch. Ao contrário das últimas duas condições que têm uma etiologia genética bem definida, o risco de vir a desenvolver CCR na DII parece estar mais relacionado com a inflamação crónica da mucosa gastrointestinal do que com qualquer predisposição hereditária (Steven HI *et al*, 2004).

Apesar da DC ter sido descrita primeiro, o caso inaugural de carcinoma associado à DII foi reportado em 1925 num doente com CU. Desde então vários casos de carcinoma associado

à CU foram descritos. Na DC essa ocorrência e significado foram subvalorizados durante anos e só mais tarde foi descrita essa associação. Inicialmente para os carcinomas do cólon (1948), posteriormente associou-se também a DC a carcinomas do intestino delgado (1956) e de locais extra-intestinais (1985) (Greenstein AJ, 2000).

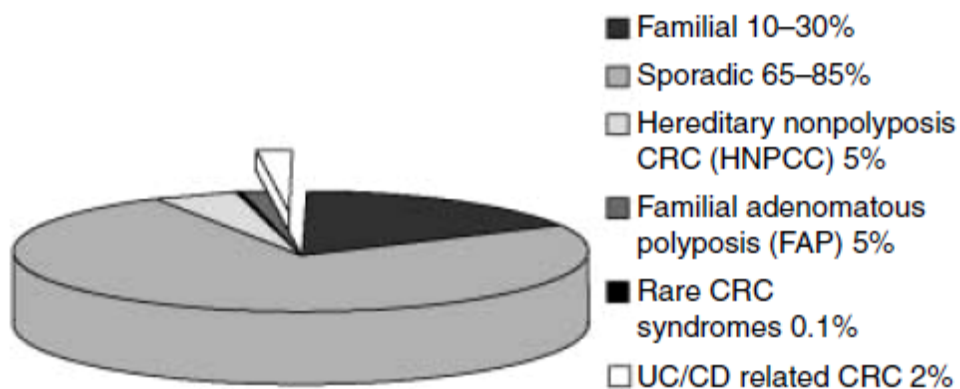
É aceite a relação do CCR associado à CU contudo essa associação à DC permanece mais controversa (Greenstein A, 2000). Estudos iniciais sugeriam um prognóstico pior para todos os carcinomas gastrointestinais associados à doença inflamatória intestinal, mas estudos recentes de grandes séries de doentes indicam um melhor prognóstico, especialmente em doentes com CCR associado à CU. Nesses doentes, a sobrevivência é similar ao de CCR não associado à DII (Greenstein A, 2000).

Os doentes com Doença Inflamatória Intestinal (DII), quer seja Colite Ulcerosa ou Doença de Crohn têm um risco aumentado de desenvolver Carcinoma Colo-Rectal (CCR). Apresentando-se esta como a complicação mais temível a longo prazo. Cerca de 15% da mortalidade na DII é atribuída ao CCR (Munkholm P, 2003).

Epidemiologia

O CCR é o segundo carcinoma mais frequente nos países ocidentais. Na sua etiologia a forma esporádica predomina, cerca de 80% (Boring CC *et al*, 1994). Somente 1 a 2% ocorrem em doentes com DII (Munkholm P, 2003).

Figura 1 - Prevalência e etiologia do CCR na população geral (Munkholm P, 2003)



A magnitude exacta do risco de vir a desenvolver CCR na DII tem sido difícil de quantificar sobretudo devido a viés e erros metodológicos nos estudos publicados. Os estudos iniciais, realizados em hospitais terciários, superestimaram o risco, uma vez que incluíam doentes com doenças mais graves e já encaminhados com diagnóstico de carcinoma. Estudos populacionais posteriores revelaram um risco menor, no entanto estes também não eram totalmente fiáveis, uma vez que incluíram um número aumentado de doentes com doença limitada ou já submetidos a colectomia e portanto subestimam o risco verdadeiro (Xie J *et al*, 2008). Ainda assim, várias diferenças geográficas e étnicas foram observadas (Lakatos LP *et al*, 2008).

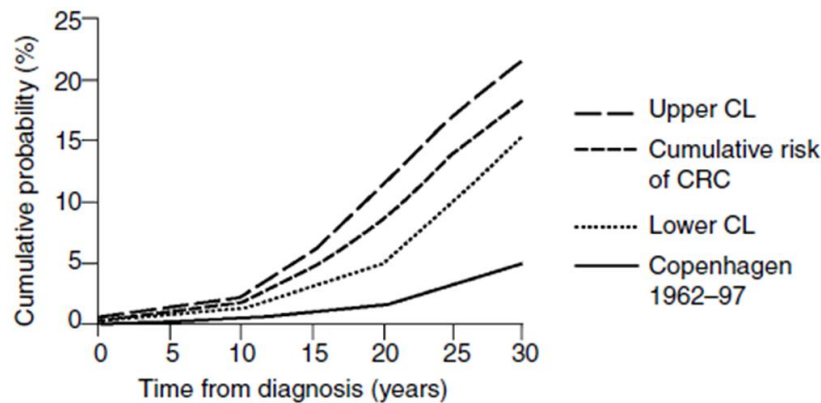
A idade de diagnóstico do CCR associado à DII ocorre cerca de 15 a 20 anos mais cedo comparativamente ao CCR esporádico, surgindo, em média, cerca de 15 anos após o diagnóstico da doença na CU e 18 anos na DC (Choi PM, *et al*, 1994). Numa meta-análise de

Eaden e colaboradores (Eaden JA *et al*, 2001) a idade média de diagnóstico foi de 43,3 anos. Posteriormente, uma outra publicação mais recente (Lakatos L *et al*, 2006), sobre uma população da Hungria, verificou uma média de idades de 50,9 anos, quando, para a mesma população a média de idades de aparecimento do CCR esporádico é de 62,2 anos. Quanto ao sexo mais afectado, de acordo com publicações dos EUA (Delaunoy T *et al*, 2006) e do Canadá (Bernstein CN *et al*, 2001), quase dois terços dos doentes afectados são do sexo masculino, mas os resultados são contraditórios (Lakatos L *et al*, 2006 e Jess T *et al*, 2006). Além disso, a frequência dos CCR múltiplos é maior do que em doentes com CCR esporádico (Mayer R *et al*, 1999), ocorrendo com uma frequência de 11% na CU e de 12% na DC (Choi PM *et al*, 1994).

Na CU, em geral, o risco de desenvolver CCR começa a aumentar 8 a 10 anos após o diagnóstico estabelecido (Lakatos PL *et al*, 2008). Dependendo do estudo e do país estudado, o risco de desenvolver CCR em doentes com CU varia entre 0,9 e 8,8 vezes e entre 0,8 e 23 vezes em doentes com pancolite (Triantafyllidis FK *et al*, 2009).

Uma metanálise de Eaden e colaboradores (Eaden JA *et al*, 2001), que tem por base 116 estudos de todo o mundo, demonstrou um risco global de desenvolvimento de CCR, na CU de aproximadamente 3,7%, e de 5,4% na pancolite. Esta metanálise evidenciou também um risco cumulativo de desenvolver CCR de 1,6 % na doença com mais de 10 anos de evolução, de 8,3% em casos com mais de 20 anos de evolução, e de 18,4% nas situações com mais de 30 anos de evolução.

Figura 2 - Risco cumulativo de desenvolver CCR na DII (Munkholm P, 2003), baseado no estudo de Eaden e colaboradores (Eaden JA *et al*, 2001)



Esta meta-análise revelou-se um marco no estudo deste tema pela inclusão não só de centros de referência mas também de estudos de base hospitalar e populacional. Ainda assim, esse aumento de risco não é verificado em todos os países, tal como é relatado para a população Dinamarquesa (Winhter KV, 2004), para a qual o risco cumulativo de vir a desenvolver CCR nos doentes com CU foi de 0,4% aos 10 anos, 1,1% aos 20 anos e de 2,1% em doente com diagnóstico de doença há 30 anos. Sendo que nesse país o risco de desenvolver CCR é 3,7% na população geral o que contrasta com os 3,5% para os doentes com CU. Contudo, os mesmos autores alertam para o cuidado que se deve ter ao interpretar esses dados, podendo esse baixo valor ser fruto das altas taxas de proctocolectomia relatadas na Dinamarca. Ainda assim, este facto não é forma susceptível de explicar a diminuição da incidência de CCR em doentes com DII que, de uma forma geral, tem vindo a ocorrer ao longo dos tempos, mesmo onde a frequência de colectomias é baixa. (Lakatos PL *et al*, 2008).

Um artigo de Lakatos e colaboradores (Lakatos PL *et al*, 2008) sugere uma taxa de incidência anual que varia entre 0,06 e 0,16%, suportando esse valor em vários estudos de base populacional.

Figura 3 - Risco de desenvolver CCR em estudos recentes de base populacional (Lakatos PL *et al*, 2008)

Study	Location	Observed period	UC cohort size	Follow-up (person-years)	CRC	Annual crude incidence (%)	Cumulative incidence at 30 years (%)
North America							
Bernstein <i>et al</i> ^[7]	Manitoba, Canada	1984-1997	2672	19655	36 CRC	0.16	NR
Bernstein <i>et al</i> ^[7]	Manitoba, Canada	1984-1997	2672	19655	13 rectum	0.06	NR
Jess <i>et al</i> ^[6]	Olmsted County, USA	1940-2004	378	5567	6	0.10	2
Europe							
Winther <i>et al</i> ^[10]	Copenhagen County, Denmark	1962-1987	1160	22290	13	0.06	2.1
Palli <i>et al</i> ^[15]	Florence, Italy	1978-1992	689	7877	10	0.12	NR
Lakatos <i>et al</i> ^[4]	Veszprem, Hungary	1974-2004	723	8564	13	0.15	7.5

Legenda: NR- Not reported

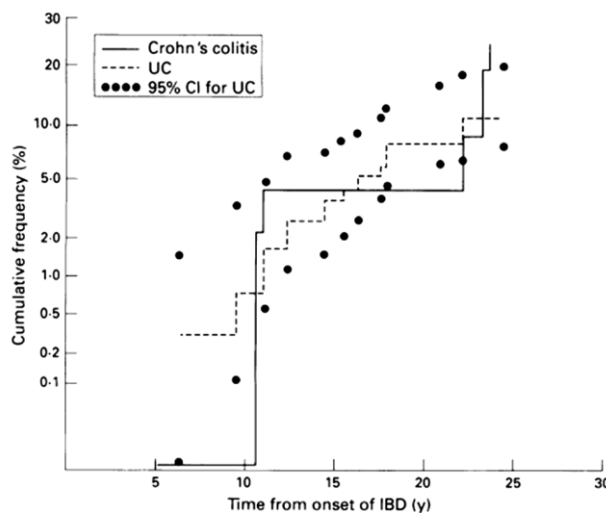
Nesse mesmo estudo supracitado, a população da Copenhaga na Dinamarca, como referido anteriormente, apresenta a incidência anual mais baixa (0,06%) (Winther KV *et al*, 2004), e a do Canadá a incidência anual mais alta com um valor de 0,16% (Bernstein CN *et al*, 2001). Com uma incidência anual intermédia encontra-se a população de Florença na Itália (Palli D *et al*, 2000), da Hungria (Lakatos L *et al*, 2006) e dos EUA (Jess T *et al*, 2006). De ressaltar que o período estudado não é coincidente bem como o número de pessoas incluídas nos estudos.

Em comparação com a CU, a incidência de CCR na Doença de Crohn não foi tão bem estudada e os dados são ainda mais contraditórios.

Vários estudos realizados em centros terciários sugeriam um risco aumentado de doentes com DC desenvolverem CCR. Weedon e seus colaboradores, em 1973 relataram um risco de 1,2% (ou seja, um risco estimado 20 vezes maior que a população controlo), similarmente Gyde e seus colaboradores em 1980, reportaram que o risco de vir a desenvolver CCR seria 4 vezes maior em doentes com DC (Freeman HJ, 2008). Outros estudos não mostraram qualquer aumento estatisticamente significativo no risco de desenvolver CCR entre os doentes com Doença de Crohn provavelmente, devido à inclusão de todos os doentes com DC, independentemente da extensão e duração da doença. (Mellemkjaer L *et al*, 2000).

Quando se criaram subgrupos, tendo em conta a duração da doença, a extensão e a anterior realização de alguma ressecção, o risco de CCR é semelhante entre a DC e colite ulcerosa (Sachar DB, 1994), apesar de uma comparação efectiva entre ambas as doenças ser difícil porque a extensão da doença macroscópica é muito diferente entre elas (Gillen CD *et al*, 1994).

Figura 4 – Frequência cumulativa de CCR na CU e na DC (Gillen CD *et al*, 1994)



Estudos de *coorte* e populacionais mais recentes, também são consistentes com esse aumento de risco (Bernstein CN, 2001). Pode-se, então, depreender que os doentes com DC também têm risco aumentado de vir a desenvolver CCR comparativamente com a população em geral. Segundo uma revisão a diversas publicações na área (Eaden JA, 2004), o risco de desenvolver CCR varia entre 0,89 e 3,4% sendo mais elevado nos doentes com colite extensa, fistulas crónicas e doença de longa duração principalmente quando não submetidos a tratamento cirúrgico, podendo mesmo chegar aos 5,6% (Ekblom A *et al*, 1990). Em 2006, numa meta-análise, Canavan e seus colaboradores (Canavan C *et al*, 2006), verificaram um risco relativo de vir a desenvolver CCR na DC de 2,59% e que esse risco era maior nos EUA e no Reino Unido comparativamente aos países Escandinavos. Assim, como na CU, para a

DC na Dinamarca, em específico, não parece haver um aumento do risco de vir a desenvolver CCR. Esse valor pode ser consequência não só da cirurgia precoce mas também do tratamento de manutenção farmacológico (Jess T *et al*, 2004).

Um estudo de base populacional mais recente (von Roon AC *et al*, 2007), demonstrou que esse aumento de risco só se verifica para o carcinoma do cólon mas não para o carcinoma rectal. Segundo o mesmo autor, os doentes com DC têm também um risco aumentado de vir a desenvolver outras neoplasias, nomeadamente, a nível do intestino delgado, linfomas e neoplasias extra intestinais.

Em Portugal, um estudo multicêntrico, retrospectivo, que abrange um período de 10 anos (Janeiro de 1993 a Dezembro de 2002) e que contou com a colaboração de 7 hospitais dos 4 distritos do sul do país, mostrou uma incidência de CCR de 120/100 000 doentes com DII/ano, com uma incidência de 134/100 000 doentes/ano na CU e de 104/100 000 doentes/ano na DC. A idade média de diagnóstico de CCR foi de 55 anos \pm 11,5 anos e ao serem diagnosticados os doentes em média já tinham diagnóstico de DII há cerca de 12,7 anos \pm 8,9 anos. Sendo a estimativa da incidência de CCR na população geral nacional de 54,2/100 000 habitantes/ ano pelo que se inferiu que o risco de vir a desenvolver CCR na DII no sul de Portugal é 2,2 vezes maior que na população geral, independentemente da idade. Fazendo um paralelismo ao CCR esporádico cuja frequência aumenta a partir dos 65 anos de idade, o CCR relacionado com a DII, no estudo, afectou sobretudo grupos etários mais jovens, com um número de CCR síncronos maior que o descrito para os CCR esporádicos (5%) (Vieira A *et al*, 2005).

Nos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC), de acordo com os dados do Serviço de Estatística abrangendo um período desde 1990 a 2009, ainda que com limitações, é possível, de uma forma grosseira, verificar que o número de doentes com CCR associado à DII é pequeno comparativamente ao total de doentes com DII e que, similarmente, o CCR

associado à DII também constitui uma minoria do total de doentes com CCR de outras causas tratados nos HUC.

Figura 5 – Dados do Serviço de Estatística dos HUC

Ano/ N° doentes	CCR e CU	CCR e DC	CCR e DII	CU	DC	DII
1990-1999	4	3	7	322	314	636
2000-2009	9	4	13	459	610	1069
1990-2009	13	7	20	781	924	1705

Factores de Risco

A Doença de Crohn e a Colite Ulcerosa são influenciadas por uma variedade de factores, incluindo factores genéticos, ambientais e imunológicos, que levam à cronicidade e à sequência surto/remissão comum nestas duas patologias.

Os factores de risco associados ao desenvolvimento do CCR em doentes com DII são também eles diversificados. Embora a maioria dos estudos tenha determinado os factores de risco para o carcinoma na CU e não na DC, todos estes factores podem também ser aplicados à DC (Karen L *et al*, 2004).

São factores de risco para o desenvolvimento de CCR na DII: a duração da doença, a extensão da doença, a idade precoce do diagnóstico, a história familiar de CCR, a associação à colangite esclerosante primária (CEP), a severidade da doença relacionada com o grau de inflamação e os seus marcadores nomeadamente os pseudopólipos, a estenose e a presença de ileíte de refluxo.

Tanto a extensão como a duração da doença são factores de risco já estabelecidos.

A duração da CU está entre os factores de risco mais importantes para o desenvolvimento do CCR (Triantafillidis FK *et al*, 2009). O CCR só raramente é encontrado antes dos 7 anos de colite (Xie J *et al*, 2008), ainda assim, numa *coorte* de doentes com DII para os quais o tempo médio desde o diagnóstico da doença e o aparecimento do CCR foi de 17 anos, 21% dos tumores desenvolveram-se antes dos 10 anos da doença (Brackmann S *et al*, 2009).

Em alguns estudos, este risco anual de desenvolver CCR aumenta exponencialmente com duração da doença além dos 30 anos, em contraste, outros estudos de base populacional, não conseguiram demonstrar uma relação clara entre a duração da CU (Jess T *et al*, 2006) e o risco de carcinoma ou o aumento progressivo do risco foi muito menor (Bernstein CN *et al*, 2001). Neste contexto, na já referida meta-análise de Eaden e colaboradores (Eaden JA *et al*,

2001), o risco cumulativo de desenvolver CCR é de 1,6 % na doença com mais de 10 anos de evolução, de 8,3% em casos com mais de 20 anos de evolução, e de 18,4% nas situações com mais de 30 anos de evolução. Posteriormente, um estudo realizado por Rutter e colaboradores apresentou uma menor incidência cumulativa de CCR em doentes com CU, nomeadamente, 2,5% após 20 anos de doença, 7,6% depois de 30 anos, e 10,8% após os 40 anos (Rutter MD *et al*, 2006).

Na DC os carcinomas intestinais tendem a aparecer após uma longa história de doença, nomeadamente, mais de 20 anos depois do diagnóstico (Freeman HJ, 2008).

A extensão da colite é um factor de risco independente para o desenvolvimento do CCR (Triantafillidis FK *et al*, 2009). Ekbohm e colaboradores num estudo, em 1990, que envolveu mais de 3000 doentes com CU observou que o risco de CCR aumentou gradualmente de 1,7 vezes na proctite e 2,8 vezes na colite do lado esquerdo para 14,8 vezes na pancolite, em comparação para a população em geral (Ekbohm A *et al*, 1990). A maioria dos estudos posteriores, incluindo a meta-análise de Eaden e colaboradores (Eaden JA *et al*, 2004), chegaram a conclusões semelhantes. Noutra meta-análise, mais recente, enquanto a prevalência geral de CCR entre os doentes com CU é de 3,7%, estratificando os doentes tendo em conta a extensão da CU, a prevalência de CCR entre os doentes com extenso envolvimento do cólon subiu para 5,4% (Xie J *et al*, 2008) apesar de não existirem critérios uniformes a respeito de extensão da colite. Assim, quanto maior a superfície de cólon envolvida maior o risco CCR (Triantafillidis FK *et al*, 2009).

Na DC a maioria dos carcinomas ocorrem no cólon distal, muitas vezes, na presença de doença inflamatória extensa (Freeman HJ, 2008). Um primeiro estudo que avaliou o risco de CCR em indivíduos com um extenso envolvimento do cólon revelou um risco muito elevado (18,92%) de desenvolvimento de CCR (Gillen CD *et al*, 1994). Outro estudo mais recente, concluiu que os indivíduos com envolvimento ileal exclusivo não parecem ter um risco

acrescido de desenvolvimento de CCR enquanto os indivíduos com envolvimento ileocólico e cólico pela DC apresentam um risco relativo de desenvolvimento de CCR de 4,63 e 13,36%, respectivamente, quando comparados com a população geral (von Roon AC *et al*, 2007).

A ileíte de refluxo, definida como a presença de envolvimento do íleo terminal em doentes com pancolite (Xie J *et al*, 2008), parece estar associada ao CCR em doentes com colite ulcerosa que se submeteram à proctocolectomia e à colangite esclerosante primária, mas o seu valor enquanto preditivo de CCR requer uma melhor avaliação (Heuschen UA *et al*, 2001).

A idade no momento do diagnóstico da DII foi implicada como factor de risco no desenvolvimento do CCR, embora seu papel exacto ainda não tenha sido definido. Há algum debate sobre se os doentes com início precoce da colite têm um risco maior do que os doentes com um início mais tardio. Ekbohm e seus colaboradores (Ekbohm A *et al*, 1990) identificaram a idade de diagnóstico abaixo de 15 anos como um factor de risco independente para o CCR. No mesmo estudo, o risco cumulativo para CCR após uma duração da doença de 35 anos foi de 40% na colite extensa, na doença com início antes dos 15 anos de idade, já se o início da doença foi entre 15 anos e 39 anos de idade esse risco era de 25%. A meta-análise de Eaden e colaboradores (Eaden JA *et al*, 2001) sugere que a taxa de incidência anual de 0,6% em estudos limitados a doentes pediátricos só foi numericamente maior do que o calculado para adultos (0,3%) provavelmente devido ao maior tempo de evolução. Outros estudos também não confirmaram a relação idade precoce de diagnóstico/maior risco de desenvolver CCR (Lakatos L *et al*, 2006; Karvellas CJ *et al*, 2007). Por exemplo, num estudo americano a idade de início acima de 30-40 anos foi associada com um risco mais elevado, em comparação com um grupo de doentes com início da doença abaixo dos 20 anos idade (Lakatos PL *et al*, 2008). Uma vez que a duração da doença pode ser mais longa, teoricamente, o risco de CCR deve ser maior em doentes cuja doença começa na infância, devido ao maior tempo de evolução

(Eaden JA *et al*, 2001; Winther KV *et al*, 2004), afastando-se assim a ideia da idade de início da doença ser um factor de risco independente (Eaden JA *et al*, 2004).

Na DC o risco de desenvolvimento de CCR parece ser superior em indivíduos com o diagnóstico efectuado antes dos 30 anos (risco relativo de 9,5) (von Roon AC *et al*, 2007).

Os doentes que apresentam colangite esclerosante primária (CEP) associada às doenças inflamatórias intestinais têm um risco elevado de vir a desenvolver CCR e displasia. Mais de 60% dos doentes com CEP têm associadamente DII e 5% dos doentes com colite ulcerosa vai desenvolver disfunção hepática, dos quais 40% irão desenvolver CEP (Olsson R *et al*, 1991).

Vários estudos têm reconhecido a CEP como um factor de risco para o CCR em doentes com CU (Kornfeld D *et al*, 1997; Shetty K *et al*, 1999; Loftus EV *et al*, 2005; Lakatos L *et al*, 2006) porém isso não foi comprovado em todos os estudos (Loftus EV *et al*, 1996).

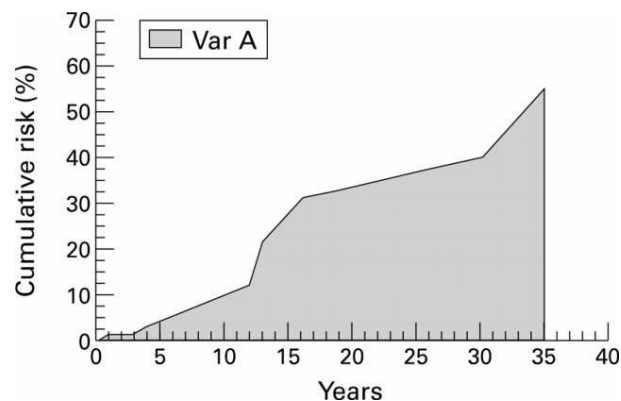
Numa das primeiras investigações, Broome e colaboradores (Broome U *et al*, 1992), através de um estudo caso controlo, observaram que a prevalência do CEP foi de 28% nos doentes com CU investigados que tinham displasia colorretal ou aneuploidia de ADN contra os 0% observados nos doentes sem alterações pré-cancerígenas.

Um estudo caso controlo posterior, dos mesmos autores, em que foi avaliado o risco absoluto cumulativo de desenvolver CCR ou displasia em doentes com colangite esclerosante primária e CU verificou que esse risco foi de 9% aos 10 anos, 31% aos 20 anos e 50% aos 30 anos (Broome U *et al*, 1995), quando comparados com os 2%, 5% e 10% respectivamente, nos doentes controlo só com CU (Shetty K *et al*, 1999).

No estudo de Kornfeld e colaboradores (Kornfeld D *et al*, 1997), com base na população sueca, o risco cumulativo de CCR em doente com CEP foi de 33% aos 20 anos e 40% aos 30 anos após o diagnóstico da CU. Shetty e colaboradores (Shetty K *et al*, 1999) ao comparar os doentes com CU, com e sem CEP, verificaram um risco relativo para displasia

ou carcinoma de 3,15% em doentes com CEP. Além disso, a percentagem carcinomas do cólon direito foi maior no subgrupo de doentes com colite e CEP.

Figura 6 - Risco cumulativo de CCR em doentes com colite ulcerosa e CEP desde o diagnóstico da colite ulcerosa (Kornfeld *et al*, 1997)



O mecanismo pelo qual CEP induz CCR permanece oculto. Acredita-se que as alterações no *pool* de sais biliares e uma alta concentração de ácidos biliares no cólon pode, pelo menos parcialmente, ser responsável pelo aumento do risco (Shetty K *et al*, 1999). Outra razão pode ser o facto da CEP ser um marcador de CU subclínica de longa data (Broome U *et al*, 1995). O risco de desenvolver neoplasia continua aumentado, mesmo após o transplante hepático (Loftus EV *et al*, 1998).

Por outro lado, a actividade da doença na CU foi mais branda nos doentes com CEP associada em comparação com os doentes com CU extensa sem CEP (Lundqvist K *et al*, 1997). Além disso, os doentes com CEP têm menor probabilidade de necessitar de tratamento com corticosteróides (24% vs 52% dos doentes sem CEP) e também é menos provável ser necessário realizar uma proctocolectomia nesse grupo, podendo sugerir que a DII associada à CEP seja um subgrupo distinto de DII (Loftus EV *et al*, 2005).

Doentes com Doença Crohn e colangite esclerosante primária concomitantemente também têm risco aumentado de desenvolver CCR (Jayaram H *et al*, 2001).

A história familiar de CCR é, na DII, um factor de risco independente para o seu desenvolvimento, tal como acontece na população em geral. A existência de CCR em doentes com colite ulcerosa representa um factor de risco para CCR em parentes sem colite. Da mesma forma, uma história familiar de CCR esporádico aumenta o risco de CCR em parentes com colite ulcerosa (Nuako KW *et al*, 1998).

A história familiar de CCR aumenta pelo menos em duas vezes o risco de doentes com CU virem a desenvolver CCR, em comparação com doentes com CU sem história familiar (Askling J *et al*, 2001; Triantafillidis FK *et al*, 2009) e esse risco é ainda maior (9,2%) se o diagnóstico for num parente de primeiro grau com idade inferior a 50 anos (Askling J *et al*, 2001).

O papel do tabagismo é ambíguo na DII. Se por um lado fumar reduz o risco de CCR em doentes com CU em 50%, aumenta o risco de CCR em doentes com DC cerca de 4 vezes, talvez reflectindo o efeito contrário do fumo sobre a inflamação em cada doença (Xie J *et al*, 2008).

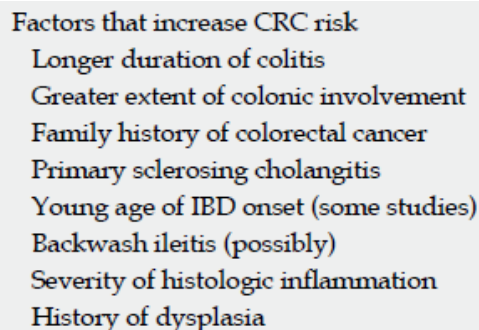
Os pseudopólipos aumentam o risco de CCR na CU cerca de 2,5 vezes sendo o motivo ainda discutido. Talvez estes funcionem como um marcador de inflamação mais grave no passado, ou então dificultam a sensibilidade da colonoscopia de vigilância (Velayos FS *et al*, 2006).

A gravidade da colite, quando definida de acordo com a frequência de exacerbações, não é considerada um factor de risco independente para o CCR, (Eaden J *et al*, 2000). Mas um estudo caso controlo de Rutter e colaboradores (Rutter M *et al*, 2004) mostrou que um aumento da inflamação, na endoscopia ou no exame histológico, correlaciona-se com um aumento da frequência de displasia, tendo o *score* histológico sido identificado como um factor de risco independente para CCR. Dados que foram confirmados por dois estudos recentes (Rubin DT *et al*, 2006; Gupta RB *et al*, 2007) nos quais ficaram demonstradas

relações significativas entre a inflamação histológica ao longo do tempo e a progressão para CCR. Este aspecto é importante para perceber que mesmo em doentes com doença quiescente também há um risco aumentado de desenvolver displasia (Xie J *et al*, 2008). Além disso, outros marcadores de inflamação, incluindo a presença de pseudopólipos, estenoses e a ileíte de refluxo foram independentemente associados com um risco aumentado de desenvolver o CCR (Ahmadi A *et al*, 2009).

A hipótese de que a inflamação predispõe o desenvolvimento do carcinoma é ainda corroborada pelo facto do risco de CCR aumentar com a longa duração e extensão da colite, a presença concomitante de outras manifestações inflamatórias, como a colangite esclerosante primária e o facto de certos fármacos usados para tratar inflamação poderem impedirem o desenvolvimento do CCR (Triantafillidis FK *et al*, 2009).

Figura 7 - Factores associados a um aumento do risco de CCR (Xie J *et al*, 2008)



Factors that increase CRC risk

- Longer duration of colitis
- Greater extent of colonic involvement
- Family history of colorectal cancer
- Primary sclerosing cholangitis
- Young age of IBD onset (some studies)
- Backwash ileitis (possibly)
- Severity of histologic inflammation
- History of dysplasia

Carcinogénese

A displasia é considerada uma lesão pré-maligna, que evolui pela sequência inflamação – displasia – carcinoma, mas cuja probabilidade de evolução para carcinoma é difícil de determinar. Em 1983 Riddell e colaboradores definiram displasia como uma neoplasia inequívoca do epitélio confinada à membrana basal, sem invasão da lâmina própria (Riddell RH *et al*, 1983).

A displasia pode ser classificada como plana ou elevada com base no seu aspecto endoscópico. A displasia plana que classicamente era “endoscopicamente invisível” e só detectada por biopsias aleatórias, com os novos colonoscópios com maior resolução óptica já é visualizável (Zismar TL *et al*, 2008). As lesões elevadas que são endoscopicamente visíveis, mas não são passíveis de ressecção por esta técnica são muitas vezes referidas como DALMs (displasia associada a lesão ou massa), e apresentam uma alta taxa de malignidade associada (Blackstone MO *et al*, 1981; Bernstein CN *et al*, 1994). O novo termo ALM (adenoma associado a lesão ou massa) foi introduzido para descrever o achado de uma lesão polipóide que se assemelha a um adenoma esporádico e que se encontra numa área de cólon que não está afectada pela CU.

Histologicamente a displasia é classificada de forma independente do seu aspecto macroscópico tendo sido instituído em 1983, por Riddell e colaboradores, uma classificação padronizada que classifica a displasia microscopicamente em 5 graus: ausência de displasia; displasia indefinida; displasia de baixo grau (LGD); displasia de alto grau (HGD) e carcinoma invasivo (Riddell *et al*, 1983; Xie J *et al*, 2008). Esta classificação continua a ser amplamente utilizada, embora com várias limitações reconhecidas nomeadamente a variabilidade entre observadores (Odze RD *et al*, 2002). Assim, é recomendado que o diagnóstico de displasia seja confirmado por um segundo patologista (Itzkowitz SH *et al*, 2005).

Ao contrário do CCR esporádico, a carcinogénese nos doentes com DII nem sempre segue uma progressão sequencial de LGD, a displasia de alto grau e, finalmente, ao carcinoma (Itzkowitz SH *et al*, 2004). Na verdade, Ullman e colaboradores revelaram que o carcinoma pode ocorrer em doentes sem displasia prévia, ou sem progredir de LGD para HGD (Ullman T *et al*, 2003).

Tanto os factores genéticos como os ambientais contribuem para a patogénese do CCR na DII (Lakatos PL *et al*, 2008).

Embora seja habitual enfatizar as diferenças entre a carcinogénese do CCR associado à DII e o esporádico, as suas semelhanças parecem ser maiores. O que sugere que eles podem ter os mesmos mecanismos patogénicos (Rhodes JM *et al*, 2002). Assim, antes de abordar a carcinogénese do CCR na DII é relevante fazer referência à carcinogénese do CCR esporádico.

O CCR esporádico surge como resultado da instabilidade genómica através de dois mecanismos principais: a instabilidade cromossómica (CIN), na maioria dos casos (cerca de 85%) e a instabilidade de microssatélites (MSI), que corresponde aos restantes 15% dos CCR esporádicos (Xie J *et al*, 2008; Triantafillidis FK *et al*, 2009).

Na instabilidade cromossómica há acumulação de anormalidades cromossómicas que resultam da segregação anormal dos cromossomas e da aneuploidia, muitas vezes com perda de material cromossómico (perda de heterozigotia), que pode anular importantes genes supressores tumorais como o gene APC e o p53, com consequente carcinogénese. Nesta via ocorre mutação do APC ou há perda do 5q (que contém o gene do APC - *adenomatous polyposis coli*), mutação do K-ras, perda do 18q ou deleção do 17p, o qual contém o supressor tumoral p53. A perda da função do gene APC é um evento precoce na patogénese do CCR esporádico com consequente desestabilização da β -catenina livre (Fearnhead NS *et al*, 2001). Cerca de 85% dos CCR esporádicos expressa uma perda da função do APC,

(Kinzler KW *et al*, 1996) normalmente por perda alélica ou por uma proteína truncada. Entre os 15% dos carcinomas do cólon que mantêm o gene APC do tipo selvagem, têm sido encontradas mutações pontuais na β -catenina com alteração de um dos quatro resíduos de serina/treonina no N-terminal (Morin PJ *et al*, 1997). Estas mutações tornam a β -catenina refractária à fosforilação pela glicogénio sintase cinase 3-b (GSK-3b), aumentando os níveis de β -catenina livre. A instabilidade cromossómica está associada a um pior prognóstico no CCR, e deve ser avaliada como um marcador prognóstico, juntamente com a instabilidade dos microssatélites (Walther A *et al*, 2008).

Formado o adenoma esporádico, ocorre a indução do oncogene K-ras, um proto-oncogene, e a perda da função de genes supressores tumorais no cromossoma 18q na região de deleção do carcinoma do cólon (DCC) e do carcinoma do pâncreas (DPC4) que vão contribuir para o crescimento, alteração da estrutura e agravamento da displasia. O SMAD2 e o SMAD4, genes reguladores da transcrição, também estão localizados no cromossoma 18, e estão envolvidos na via de sinalização TGF β , a qual é importante na regulação do crescimento celular e na apoptose. A perda da função do gene p53 resultante da perda alélica do 17p ocorre tardiamente e acredita-se ser o evento que define e impulsiona a progressão de adenoma para carcinoma (Triantafillidis FK *et al*, 2009).

Na instabilidade de microssatélites, há uma falha no reconhecimento e reparação de bases durante a replicação do ADN (ácido desoxirribonucleico) com consequente acumulação de erros do ADN por todo o genoma por perda da função dos genes, o que leva a alterações nas proteínas hMSH2, hMLH1, hPMS1, hPMS2, hMSH6, hMLH3 (Kolodner RD *et al*, 1999) cuja função normal é formar heterodímeros que coordenam o reparo do ADN e o recrutamento de outras proteínas, como as polimerases e helicases, necessárias para reparo de erros. Dessa deficiência resulta um fenótipo mutante caracterizado por alterações de comprimento dos microssatélites. Os carcinomas com instabilidade dos microssatélites

exibem muitas diferenças no genótipo e fenótipo relativamente aos carcinomas sem essa instabilidade, independentemente da sua origem hereditária ou esporádica (Imai K *et al*, 2008). A instabilidade dos microssatélites pode ser baixa ou elevada, consoante o número de proteínas alteradas. As mutações germinativas nos genes que reparam o ADN, predominantemente da proteína hMLH1 (33%) e hMSH2 (31%), são responsáveis pelo carcinoma do cólon hereditário não associado a polipose (Markowitz S, 2000). Curiosamente, o mecanismo que causa mais comumente a MSI no CCR esporádico, não é mutação genética, mas sim o silenciamento na transcrição da proteína hMLH1 como consequência da metilação do seu promotor (Kuismanen SA *et al*, 2000).

A metilação do ADN é outra via de regulação da transcrição dos genes, que ocorre ao longo de todo o genoma. Na maioria dos CCR existe uma hipometilação global do genoma, principalmente nas sequências de ADN repetitivas e, simultaneamente, existe uma hipermetilação da região promotora de alguns genes (Godet PD *et al*, 1995). Um exemplo é o fenótipo da metilação das ilhas CpG que ocorre quando as citosinas na região promotora de genes ficam excessivamente metiladas. Foram identificados alguns genes do carcinoma humano com hipermetilação do promotor das ilhas CpG, incluindo o hMLH, a E-caderina (Fukushige S *et al*, 2009) e o p16INK4a (Xie J *et al*, 2008). Assim, as alterações epigenéticas também podem contribuir para a expressão de genes alterados na carcinogénese do cólon.

A importância do estado genómico global (estado de MSI e estado de CIN) e do estado epigenómico (metilação das ilhas CpG (CIMP)) no CCR parece ser grande porque poderá exprimir as características clínicas, patológicas e biológicas do CCR (Ogino S *et al*, 2008).

As principais vias de carcinogénese envolvidas no CCR esporádico, ou seja, a instabilidade cromossómica, a instabilidade de microssatélites e a hipermetilação, também ocorrem no CCR associado à colite (Itzkowitz S, 2003; Itzkowitz SH, 2006). Pensa-se que a transformação neoplásica na DII é similar à sequência adenoma-carcinoma no CCR

esporádicos. No entanto, ao contrário do CCR esporádico na mucosa colítica, não é incomum a displasia ou o carcinoma serem multifocais.

A instabilidade cromossômica e a instabilidade de microssatélites no CCR associado à colite aparecem com a mesma frequência (85% CIN, 15% MSI) que no CCR esporádico (Schulmann K *et al*, 2005; Tahara T *et al*, 2005; van Dieren JM *et al*, 2006) e muitas das alterações observadas são também semelhantes. O que difere é, dentro de cada via, a sequência e a frequência dos eventos. Por exemplo, a perda da função do APC, considerado um evento muito comum no início do carcinoma esporádico, é muito menos frequente e ocorre geralmente no final da sequência displasia-carcinoma no CCR associado à colite. Por outro lado, a mutação do gene p53 que no CCR esporádico ocorre geralmente no final da sequência adenoma-carcinoma, em doentes com colite, ocorre cedo e muitas vezes é detectada na mucosa sem displasia (Fujiwara I *et al*, 2008).

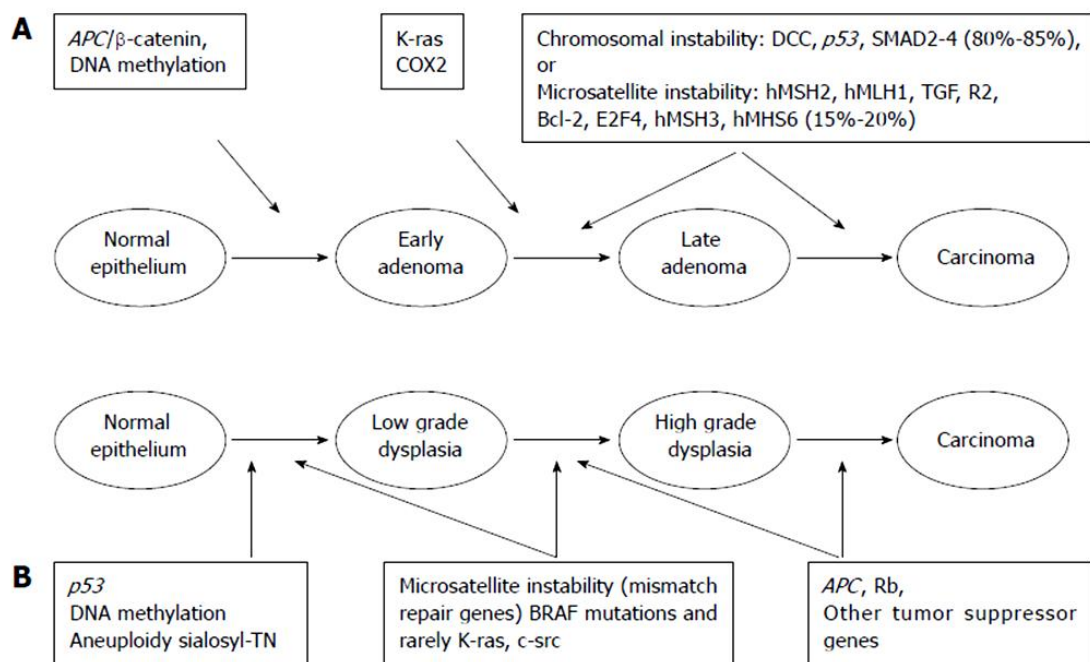
A instabilidade cromossômica é a anomalia mais frequente na CU. Diversos estudos revelaram um aumento da frequência de perdas ou de ganhos cromossômicos do epitélio não displásico para o displásico e para o carcinoma, a par disso não foram detectadas anomalias cromossômicas em doente com CU e baixo risco para o desenvolvimento de carcinoma. A CIN é um evento precoce na progressão para o CCR na CU, e pode contribuir para a aneuploidia generalizada e, eventualmente, displasia (Triantafillidis FK *et al*, 2009).

No CCR associado à CU a via da instabilidade de microssatélites ocorre através de mutação TGFβRII por disfunção do sistema de reparo (Fujiwara I *et al*, 2008). Deve ser enfatizado que a MIN também pode ser detectada no epitélio inflamado e regenerativo o que permite compreender que frequência de MIN no CCR associado à colite oscila entre 8 e 21%, enquanto nas regiões de displasia a sua frequência oscila entre 13 a 19% (Triantafillidis *et al*, 2009), valores que não diferem muito. A frequência relativamente alta de MIN em epitélios

não displásicos mas com inflamação sugere que a MIN pode estar associada com inflamação crónica e stress oxidativo.

A metilação, comparativamente com o CCR esporádico, é um mecanismo importante que contribui para as alterações genéticas no CCR associado à CU e está a assumir uma importância crescente. A metilação das ilhas CpG em vários genes parece preceder a displasia e é mais generalizada nos doentes com CU (Issa JP *et al*, 2001; Maeda O *et al*, 2006). No contexto da CU são ainda observadas com maior frequência do que nos CCR esporádicos alterações epigenéticas, nomeadamente silenciamento por hipermetilação dos genes hMLH1 e p16INK4a (Vieira AI *et al*, 2008; Xie J *et al*, 2008).

Figura 8 - Alterações genéticas no CCR esporádico (A) e no associado à CU (B) (Lakatos PL *et al*, 2008)



Prevenção: *Follow up* e Quimioprofilaxia

As recomendações para o rastreio/vigilância do CCR em doentes com DII têm como objectivo a detecção precoce e redução da mortalidade por CCR.

Embora alguns estudos demonstrem a necessidade de prevenção secundária (Choi PM *et al*, 1993; Karlén P *et al*, 1998), uma revisão de 2004 (Mpofu C *et al*, 2004) não demonstrou clara evidência de que a colonoscopia de vigilância prolongue a sobrevivência. Todavia revelou, indirectamente, uma diminuição do risco de mortalidade no CCR associado à DII.

Ainda assim, a proctocolectomia total profilática e a colonoscopia de vigilância são os únicos meios avaliados para reduzir o risco de desenvolver uma neoplasia na DII (Butterworth JR, 2009). Contudo, pela perda substancial de qualidade de vida que a colectomia condiciona, a mesma é considerada uma estratégia profilática obsoleta (Lakatos PL *et al*, 2008), razão pela qual as estratégias de prevenção do CCR se baseiam nos programas de vigilância.

A estratégia de vigilância publicada em 2005, pela *Crohn's and Colitis Foundation of America* (CCFA) (Itzkowitz SH, 2005), e mais recentemente pela *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO) (Biancone L *et al*, 2008) é baseada no consenso entre os especialistas tendo em conta as orientações de vigilância anteriores, bem como estudos mais recentes sobre a displasia associada à DII.

Muitos factores, por exemplo, o custo-eficácia e as diferenças geográficas devem ser considerados. No entanto, é possível que as taxas mais baixas de incidência relatadas em estudos recentes de base populacional, são pelo menos em parte uma consequência dos programas de vigilância intensa (Lakatos PL *et al*, 2008).

De acordo com as *guidelines*, a colonoscopia de rastreio deve começar 8 a 10 anos após o início dos sintomas de doença inflamatória intestinal, mesmo em doentes com pancolite, já na colite do lado esquerdo a opinião varia entre o iniciar-se a colonoscopia após 15 a 20 anos

de doença (Lakatos PL *et al*, 2008), e os mesmos 8 a 10 anos que nos outros casos (Ahmadi A *et al*, 2009). Este último artigo refere ainda que na Doença de Crohn envolvendo pelo menos um terço do cólon deve-se iniciar a colonoscopia 8 a 10 anos após o início da doença. Os doentes com Doença de Crohn devem ser seguidos de forma idêntica aos doentes com CU, de acordo com o grau de envolvimento do cólon (Zisman TL *et al*, 2008), apesar dos estudos serem muito limitados (Freeman HJ, 2008). A exceção a esta regra é nos doentes com colangite esclerosante primária (CEP) concomitante que devem iniciar colonoscopias de vigilância anuais desde o momento de diagnóstico (Lakatos PL *et al*, 2008; Ahmadi A *et al*, 2009).

O período de intervalo entre as colonoscopias de vigilância depende da presença e do tipo de displasia. Se a colonoscopia inicial na pancolite, colite do lado esquerdo e DC for negativa para displasia, deve repetir-se a colonoscopia passados 1-2 anos. Tendo duas colonoscopias de vigilância negativas, estas devem continuar a ser realizadas a cada 1-3 anos. Após os 20 anos de duração da doença, a colonoscopia de vigilância deve ser repetida a cada 1-2 anos. Ou seja, deve haver uma diminuição do intervalo de rastreio com o aumento da duração da doença. São recomendadas quatro biópsias por quadrante a cada 10 cm, num mínimo de 33 biópsias, após a publicação de um estudo de Rubin e colaboradores (Rubin CE *et al*, 1992) ter demonstrado que com esse valor a probabilidade de detectar displasia é de 90%. De salientar que os doentes com proctosigmoidite com menos de 35 centímetros de extensão devem seguir as directrizes de vigilância iguais para a população em geral, uma vez que não têm um risco aumentado de desenvolver CCR (Ahmadi A *et al*, 2009).

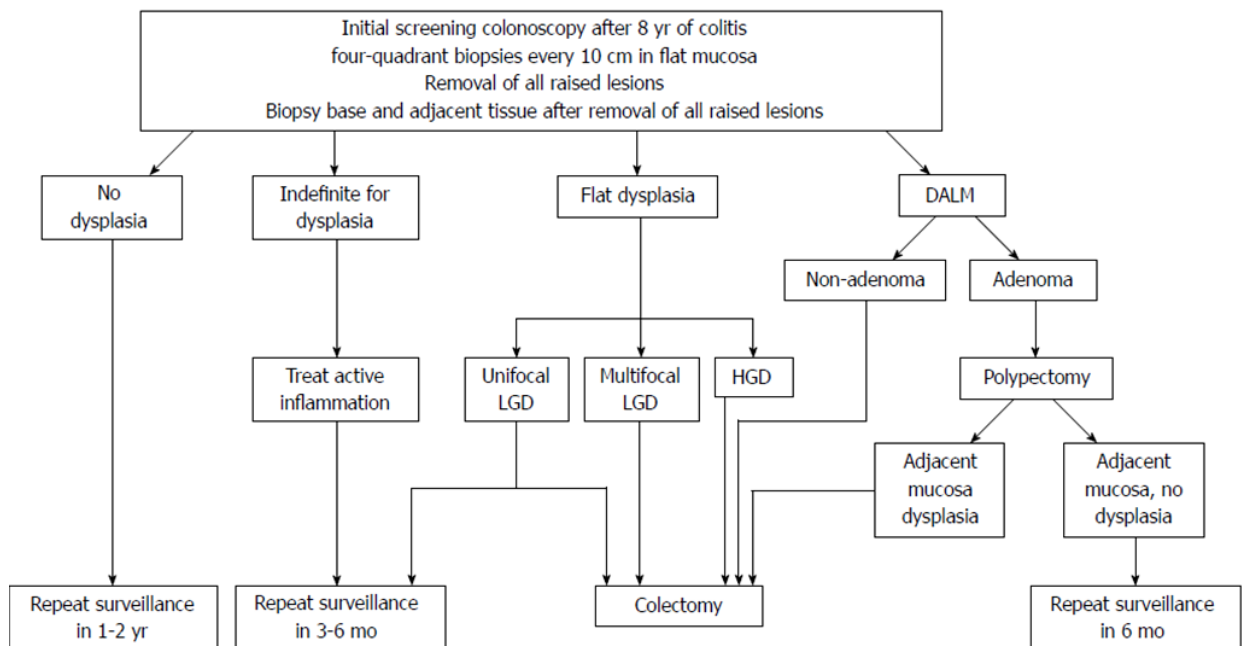
Caso um doente esteja numa fase de agudização deve-se tentar controlar a inflamação antes de realizar o exame de vigilância, de forma a facilitar a identificação histológica de displasia. No entanto, não se deve protelar muito a realização da colonoscopia.

Deve haver uma segunda confirmação por outro patologista em todos os doentes que na biópsia apresentem displasia ou esta seja indefinida. Uma vez confirmada, os doentes com displasia de alto grau (HGD) ou displasia de baixo grau (LGD) com lesões planas multifocais devem ser referenciados para proctocolectomia total profilática. Os doentes com displasia indefinida devem ser submetidos a um plano de vigilância mais agressivo e repetir a colonoscopia em 3-6 meses. Existe controvérsia quanto à conduta face à LGD plana unifocal, uma vez que a taxa de progressão para HGD varia entre 2% a 50% (Ullman T *et al*, 2003; Ahmadi A *et al*, 2009). Portanto, neste caso, devem ser ponderados os riscos e benefícios entre optar pela cirúrgica ou por uma vigilância mais intensa com colonoscopia a cada 3-6 meses. Ao optar-se pela vigilância intensa o consenso CCFA recomenda uma proctocolectomia se a LGD for multifocal, de repetição ou for encontrada displasia mais avançada durante as colonoscopias de vigilância posteriores (Itzkowitz SH, 2005). Todas as lesões não adenomatosas tipo displasia associada a lesão ou massa (DALM) devem ser referenciadas para uma proctocolectomia total, dado que até 50% desses doentes podem ter carcinoma no momento da cirurgia (Torres C *et al*, 1998; Ahmadi A *et al*, 2009). De acordo com os consensos CCFA, os adenomas tipo DALM devem ser ressecados na sua totalidade com a mucosa da base, deve ainda ser biopsada a mucosa circundante separadamente e ser encaminhados para a cirurgia, se a base ou mucosa circundante contiverem displasia. No entanto, se não houver displasia deve-se repetir a colonoscopia em 6 meses (Itzkowitz SH, 2005).

Por último, deve ser prestada particular atenção às estenoses do cólon. Em doentes com CU, as estenoses devem ser referenciadas para cirurgia devido à associação com malignidade subjacente (Itzkowitz SH, 2005). Embora o risco de malignidade não seja tão elevado nas estenoses da Doença de Crohn deve-se sempre tentar visualizar o cólon proximal à estenose. Num estudo de Yamazaki e colaboradores (Yamazaki Y *et al*, 1991) a frequência de CCR nas

zonas de estenose cólica na DC, após 20 anos de duração da doença, foi de 6,8%. A ressecção cirúrgica deve ser considerada na DC de longa duração ou se o cólon proximal à estenose não foi visualizado (Yamazaki Y *et al*, 1991; Itzkowitz SH, 2005).

Figura 9 - Resumo do algoritmo actualmente aceite para o rastreio/vigilância do CCR em doentes com DII e conduta face à displasia. LGD: displasia de baixo grau; HGD: displasia alto grau; DALM: Displasia associada a lesão ou massa (Ahmadi A *et al*, 2009).



Apesar da existência de diretrizes para o rastreio de CCR nos doentes com DII estas apresentam várias limitações. Com a realização das quatro biopsias por quadrante a cada 10 cm, menos de 1% da superfície da mucosa do cólon é analisado, deixando um erro muito grande de amostragem (Itzkowitz SH *et al*, 2004). Alguns autores sugerem mesmo a realização de 4 biopsias a cada 5 cm no sigmóide, uma vez que o CCR na DII apresenta um predomínio distal (Xie J *et al*, 2008). Além disso, os patologistas não concordam universalmente com o diagnóstico de baixo grau de displasia ou displasia indefinida, especialmente numa mucosa com inflamação activa (Odze RD *et al*, 2002; Eaden J *et al*,

2001). Por último, a conduta perante a LGD na mucosa plana é amplamente debatida, especialmente quanto à opção de se realizar logo cirurgia ou de se seguir um plano de vigilância mais agressivo com colonoscopia.

Não existem, até ao momento, estudos randomizados que comparem a mortalidade por CCR, qualidade de vida e função gastrointestinal entre indivíduos submetidos a vigilância endoscópica ou a atitude expectante e a análise do custo-eficácia têm sido praticamente nula (Tsianos EV, 2000).

De acordo com uma revisão recente sobre o tema (Collins PD *et al*, 2006) não existe evidência de que a vigilância endoscópica prolongue a sobrevida de doentes com DII e embora os tumores sejam diagnosticados em estádios mais precoces nos doentes submetidos a vigilância, grande parte deste aparente benefício parece advir de um viés de antecipação do diagnóstico. Existe, contudo, evidência indirecta de que a vigilância poderá ser eficaz na redução do risco de morte por CCR associado à DII e de que possa ter uma relação custo-eficácia aceitável.

Inadomi realizou uma análise quantitativa para estimar o impacto das estratégias de vigilância em termos de custos e benefícios concluindo que, enquanto a colectomia profilática, provavelmente, salva um maior número de doentes, a qualidade de vida que advém desse método não é o ideal e, portanto, a tomada de decisão deve ser compartilhada entre o médico e o doente. A colonoscopia de vigilância para detectar quer displasia quer CCR parece apresentar benefício superior ao custo, embora o risco de vir a desenvolver CCR tenha de ser substancial para que isso se verifique. Estima-se que a incidência de carcinoma na colite ulcerosa deva ser superior a 27% durante um período de 30 anos, para que a vigilância colonoscópica, a cada dois anos apresente tal benefício. Por outro lado a determinação do intervalo ideal entre os procedimentos de vigilância é também uma questão polémica. Embora a colonoscopia de vigilância anual não apresente uma boa relação custo

eficácia, um intervalo de 3-4 anos parece oferecer um *ratio* de custo-eficácia comparável a outras práticas médicas importantes, enquanto o intervalo de 5 anos tem custo-eficácia semelhante a outras estratégias de rastreio (Inadomi JM, 2003).

Na verdade, o custo-eficácia depende da perspectiva do tomador de decisão: o doente deve estar disposto a realizar repetidas colonoscopias e colectomia se assim for indicado, o médico deve estar disposto a realizar repetidos procedimentos morosos e recomendar a colectomia se indicado, tendo em conta os recursos limitados para determinar os intervalos de vigilância (Onken JE, 2008).

Além disso, a própria colonoscopia apresenta outras limitações próprias da técnica, como a variabilidade entre amostragens e entre patologistas já anteriormente referida (Butterworth JR, 2009). Ainda assim, tem sido aceite que a realização de colonoscopias de vigilância reduz o CCR e a mortalidade a ele associada em 45-67% e 78%, respectivamente (Karlen P *et al*, 1998; Eaden JA *et al*, 2001) e que a colonoscopia continua a ser o “padrão de ouro” para gerir o risco de CCR nos doentes com DII (Cosnes J *et al*, 2004).

Como resultado da dificuldade na identificação de lesões displásicas planas foi desenvolvida a cromoendoscopia que melhora o contraste da mucosa através da aplicação de corantes, nomeadamente o azul de metileno e o índigo de carmim, que realçam as alterações da mucosa que doutra forma não seriam visualizadas na endoscopia tradicional (Jung M *et al*, 1999). Os avanços na técnica de imagem, incluindo a *Narrow Band Imaging* (NBI) e endomicroscopia confocal (CLE) podem melhorar ainda mais a capacidade de direccionar para áreas anormais da mucosa do cólon. Actualmente, os dados sobre estas novas técnicas são limitados, e não estão incluídas nas directrizes de vigilância (Kiesslich R *et al*, 2006), com excepção da cromoendoscopia que, se realizada por profissionais habilitados, deve ser usada como complementar da colonoscopia.

O uso de farmacoterapia como uma medida com potencial quimioprolático para reduzir o risco de CCR tem sido estudada extensivamente. Desde o desenvolvimento da sulfalazina em 1942, que os derivados do ácido 5 – aminosalicílico (5-ASA), têm sido a “pedra angular” do tratamento da DII. Os estudos têm, de forma sistemática, demonstrado a sua eficácia na manutenção da remissão e na prevenção das recidivas (Butterworth JR, 2009). Infelizmente, não existe nenhum estudo prospectivo que avalie os salicilatos como quimioproláticos inequívocos. A meta-análise mais recente reúne nove estudos observacionais e demonstrou uma redução de risco de desenvolver CCR ou displasia em doentes a tomar 5-ASA (Velayos FS *et al*, 2005). Estes dados vão contra um estudo caso controlo retrospectivo de 25 doentes com DII e CCR, que não demonstrou nenhuma associação entre a utilização de salicilatos e redução do risco de CCR (Bernstein CN *et al*, 2003).

Outros agentes estudados como quimioproláticos são: o ácido ursodesoxicólico (UDCA), os corticosteróides, os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), o ácido fólico, as estatinas, o cálcio e alguns imunomoduladores (Itzkowitz SH, 2004).

O ácido ursodesoxicólico, em modelos animais, é um inibidor da carcinogénese. Este efeito pode ser devido à redução da concentração dos ácidos biliares no cólon. Dois estudos independentes demonstraram que o uso do UDCA em doentes com CEP e CU concomitantes reduz a incidência no desenvolvimento de displasia ou CCR (Tung BY *et al*, 2001; Pardi DS *et al*, 2003). Assim, o uso do UDCA como prolático nesses doentes deve ser incentivado. No entanto, o papel do UDCA como um agente quimioprolático na CU sem CEP associada é desconhecido (Pardi DS *et al*, 2003).

A aspirina e outros AINEs mostraram reduzir o risco de desenvolvimento do CCR quer esporádico quer associado à DII. Os corticosteróides também parecem eficazes na prevenção do CCR em doentes com DII (Velayos FS *et al*, 2005), no entanto os efeitos adversos de

ambos impede o seu uso a longo prazo para quimioprofilaxia nos doentes com DII (Velayos FS *et al*, 2006).

O uso de ácido fólico tem argumentos sólidos e um excelente perfil de segurança, mas sem evidência suficiente de um benefício protector. No CCR esporádico a ingestão insuficiente de folatos tem sido associada a um risco aumentado para desenvolver CCR e adenomas do cólon. Na CU, ainda que de forma insignificante, o seu efeito benéfico tem surgido de forma consistente em todos os estudos e também parece exercer um efeito protector em doentes com CU e concomitante colangite esclerosante primária (Triantafillidis FK *et al*, 2009). O mecanismo de acção possivelmente está relacionado com a manutenção do processo normal de metilação do ADN (Biasco G *et al*, 2005). Tendo em conta que o ácido fólico é bastante seguro e barato, a sua administração deve ser considerada em doentes com doença inflamatória intestinal de longa duração (Triantafillidis FK *et al*, 2009).

Apesar da lógica de controlar a inflamação farmacologicamente ser um potencial mecanismo de prevenção do carcinoma, não há dados suficientes para recomendar imunomoduladores como a azatioprina ou a 6-mercaptopurina (Zisman TL *et al*, 2008) e estes parecem não exercer qualquer actividade protectora (Matula S *et al*, 2005). Observações recentes num estudo experimental com camundongos sugerem que o anti-TNF- α pode ser útil no tratamento de doentes com CCR associada à CU (Popivanova BK *et al*, 2008).

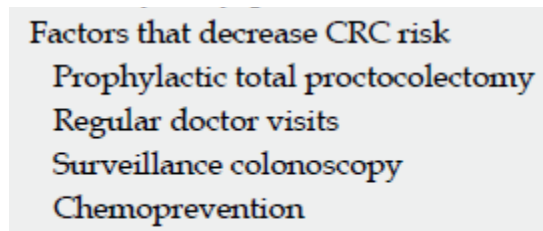
Não existe nenhuma conclusão sobre a influência do cálcio sobre o desenvolvimento do CCR em doente com CU devido aos dados limitados. Ainda assim, existem indícios que sugerem que a suplementação com cálcio pode prevenir a formação de pólipos adenomatosos colo-rectais, o que, por si só, não é suficiente para recomendar o uso geral de suplementos de cálcio (Weingarten MA *et al*, 2008).

Quanto ao papel das estatinas os dados também são escassos. Alguns estudos experimentais têm encorajado o seu uso nomeadamente da fluvastatina (Suzuki S *et al*, 2006)

e da sinvastatina (Cho SJ *et al*, 2008). Todas as evidências experimentais disponíveis sugerem que as estatinas possam ser um potencial agente preventivo e terapêutico no CCR associado à colite. No entanto, são necessários mais estudos clínicos para esclarecer o seu papel na prevenção do CCR no Homem (Triantafillidis FK *et al*, 2009).

Actualmente, não está provado que o uso do ácido fólico, dos corticosteróides, dos anti-inflamatórios, do cálcio, das estatinas e dos imunomoduladores sejam agentes profiláticos contra o CCR por dados insuficientes (Velayos FS *et al*, 2006; Ahmadi A *et al*, 2009).

Figura 10 - Factores associados a uma diminuição do risco de CCR (Xie J *et al*, 2008)



Factors that decrease CRC risk
Prophylactic total proctocolectomy
Regular doctor visits
Surveillance colonoscopy
Chemoprevention

Conclusão

Na doença inflamatória crónica intestinal tanto os doentes com Doença de Crohn como os com Colite Ulcerosa apresentam um risco aumentado de vir a desenvolver carcinoma colo-rectal, sendo esta a complicação mais temível a longo prazo, com uma mortalidade de 15%. Ainda assim, somente 1 a 2% dos CCR se devem à DII, uma vez que a sua etiologia é na maioria esporádica.

A magnitude exacta do problema tem sido difícil de quantificar quer por super quer por subvalorização, consoante os estudos.

A idade de diagnóstico do CCR nos doentes com DII é mais precoce em cerca de 15 a 20 anos, comparativamente ao esporádico. São também mais frequentes os CCR síncronos.

No que se refere ao caso português em particular, os resultados obtidos apesar de diferentes em alguns pontos, não são, na globalidade, discrepantes dos internacionais, mas podem não ser representativos da população nacional no geral, uma vez que abrangem apenas uma minoria dos distritos.

Quanto aos factores de risco, a duração da doença, a extensão, a presença concomitante de colangite esclerosante primária, o grau de inflamação e a história familiar ganham um papel preponderante, já a idade de diagnóstico parece relacionar-se mais com a duração da doença que com o seu diagnóstico numa idade precoce.

Ao contrário do CCR esporádico, a carcinogénese em doente com DII nem sempre segue uma progressão sequencial de displasia de baixo grau, displasia de alto grau e, finalmente, carcinoma.

As principais vias de carcinogénese envolvidas no CCR esporádico, ou seja a instabilidade cromossómica, a instabilidade de microssatélites e a hipermetilação também o são para o CCR associado à DII, na mesma frequência. O que difere é, dentro de cada via, a sequência e a frequência dos eventos responsáveis pelas alterações.

Actualmente o risco de CCR na DII tem vindo a diminuir, apesar da baixa frequência de colectomias o que se deve, pelo menos em parte, aos programas de vigilância que têm como base a colonoscopia e os seguintes princípios:

- A colonoscopia deve ser realizada na fase de remissão;
- No geral, deve-se iniciar o programa de vigilância 8 a 10 anos após o diagnóstico da doença, em parte para reavaliar a extensão da doença;
- A excepção é na DII associada à CEP na qual a colonoscopia deve ser realizada anualmente desde o seu diagnóstico;
- Deve haver uma diminuição do intervalo de rastreio com o aumento da duração da doença;
- Não está indicada vigilância na proctite;
- Devem-se realizar 4 biopsias aleatórias, a cada 10 cm.

Apesar das limitações das *guidelines*, e da técnica em si, a colonoscopia continua a ser o *gold standard* do rastreio e para colmatar as suas lacunas, futuramente, a cromoendoscopia com ampliação usando o azul de metileno ou o índigo de carmim poderá ser utilizada de forma sistemática para aumentar a detecção de lesões neoplásicas, a par disso outras técnicas têm vindo a ser desenvolvidas.

A quimiprofilaxia tem sido amplamente estudada, ainda assim, os resultados são escassos e inconclusivos. Os salicilatos são a “pedra angular” do tratamento da DII, ainda assim, apesar do seu papel, os resultados enquanto profiláticos do CCR são contraditórios. O ácido ursodesoxicólico tem tido resultados positivos em doentes com DII e CEP concomitante, pelo que deve ser incentivado a sua utilização nestes doentes. No entanto, em doentes sem CEP, o seu papel é desconhecido. Outros fármacos avaliados como o ácido fólico, os corticosteróides, os antiinflamatórios, o cálcio, as estatinas e alguns

imunomoduladores não apresentaram dados convincentes, sendo necessário aprofundar o seu conhecimento.

Assim, a abordagem para a prevenção do CCR em doente com DII deve ser uma estratégia abrangente, incluindo visitas regulares ao médico, controlo intensivo da actividade da doença através de tratamento médico, em conjunto com a colonoscopia de vigilância com as biopsias recomendadas.

Bibliografia

1. Ahmadi A, Polyak S, Draganov PV (2009) Colorectal cancer surveillance in inflammatory bowel disease: The search continues. *World J Gastroenterol* 15 (1): 61-66;
2. Askling J, Dickman PW, Karlen P, Brostrom O, Lapidus A, Lofberg R, Ekblom A (2001) Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 120: 1356-1362;
3. Baumgart DC (2008) What's new in inflammatory bowel disease in 2008? *World J Gastroenterol* 14(3): 329-330;
4. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliewer E, Wajda A (2001) Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population based study. *Cancer* 91: 854-862;
5. Bernstein CN, Blanchard JF, Metge C, Yogendran M (2003) Does the use of 5-aminosalicylates in inflammatory bowel disease prevent the development of colorectal cancer? *Am J Gastroenterol* 98: 2784-2788;
6. Bernstein CN, Shanahan F, Weinstein WM (1994) Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis? *Lancet* 343: 71-74;
7. Biancone L, Michetti P, Travis S, Escher JC, Moser G, Forbes A, Hoffmann JC, Dignass A, Gionchetti P, Jantschek G, Kiesslich R, Kolacek S, Mitchell R, Panes J, Soderholm J, Vucelic B, Stange E (2008) for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Special situations. *J Crohn Colitis* 2: 63-92;
8. Biasco G, Di Marco MC (2005) Folate and prevention of colorectal cancer in ulcerative colitis. *Eur J Cancer Prev* 14: 395-398;

9. Blackstone MO, Riddell RH, Rogers BH, Levin B (1981) Dysplasia associated lesion or mass (DALM) detected by colonoscopy in long-standing ulcerative colitis: an indication for colectomy. *Gastroenterology* 80: 366-374;
10. Boring CC, Squires TS, Tong T (1994) Cancer Statistics 1994. *Cancer J Clin* 44: 7-26;
11. Brackmann S, Andersen SN, Aamodt G, Langmark F, Clausen OP, Aadland E, Fausa O, Rydning A, Vatn MH (2009) 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* 44: 46-55;
12. Broome U, Bergquist A (2006) Primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and colon cancer. *Semin Liver Dis* 26: 31-41;
13. Broome U, Lindberg G, Lofberg R (1992) Primary sclerosing cholangitis in ulcerative colitis--a risk factor for the development of dysplasia and DNA aneuploidy? *Gastroenterology* 102: 1877-1880;
14. Broome U, Lofberg R, Veress B, Eriksson LS (1995) Primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. Evidence for increased neoplastic potential. *Hepatology* 22:1404-8;
15. Butterworth JR. (2009) Chemoprevention of colorectal cancer in inflammatory bowel disease, *Dig Liver Dis* 41(5):338-9;
16. Canavan C, Abrams KR, Mayberry J (2006) Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 23: 1097-1104;
17. Cho SJ, Kim JS, Kim JM, Lee JY, Jung HC, Song IS (2008) Simvastatin induces apoptosis in human colon cancer cells and in tumor xenografts, and attenuates colitis-associated colon cancer in mice. *Int J Cancer* 123: 951-957;

18. Choi PM, Nugent FW, Schoetz DJ Jr, Silverman ML, Haggitt RC (1993) Colonoscopic surveillance reduces mortality from colorectal cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 105: 418-424,
19. Choi PM, Zelig MP (1994) Similarity of colorectal cancer in CD and UC. Implications for carcinogenesis and prevention. *Gut* 35: 950–4;
20. Collins PD, Mpofo C, Watson AJ, Rhodes JM (2006) Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD000279;
21. Cosnes J, Nion-Larmurier I, Afchain P, Beaugerie L, Gendre JP (2004) Gender differences in the response of colitis to smoking. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2(1): 41-8;
22. Delaunoy T, Limburg PJ, Goldberg RM, Lymp JF, Loftus EV Jr. (2006) Colorectal cancer prognosis among patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 4: 335-342;
23. Eaden J, Abrams K, Ekbom A, Jackson E, Mayberry J (2000) Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a casecontrol study. *Aliment Pharmacol Ther* 14: 145-153;
24. Eaden J, Abrams K, McKay H, Denley H, Mayberry J (2001) Inter-observer variation between general and specialist gastrointestinal pathologists when grading dysplasia in ulcerative colitis. *J Pathol* 194: 152-157;
25. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF (2001) The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 48: 526-35;
26. Eaden JA (2004) Review article: colorectal carcinoma and inflammatory bowel disease, *Aliment Pharmacol Ther* 20 (4): 24–30;

27. Ekblom A, Helmick C, Zack M and Adami HO (1990) Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med* 323: 1228-1233;
28. Fearnhead NS, Britton MP, Bodmer WF (2001) The ABC of APC. *Hum Mol Genet* 10: 721-733;
29. Fujiwara I, Yashiro M, Kubo N, Maeda K, Hirakawa K (2008) Ulcerative colitis-associated colorectal cancer is frequently associated with the microsatellite instability pathway. *Dis Colon Rectum* 51: 1387-1394;
30. Fukushige S, Kondo E and Horii A (2009) Methyl-CpG targeted recruitment of p300 reactivates tumor suppressor genes in human cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 379: 1021-1026;
31. Fuszek P, Horvath HC, Speer G, Papp J, Haller P, Fischer S, Halasz J, Jaray B, Szekely E, Schaff Z, Papp A, Bursics A, Harsanyi L, Lukovich P, Kupcsulik P, Hitre E, Lakatos PL (2006) Location and age at onset of colorectal cancer in Hungarian patients between 1993 and 2004. The high number of advanced cases supports the need for a colorectal cancer screening program in Hungary. *Anticancer Res* 26: 527-531;
32. Gillen CD, Walmsley RS, Prior P, Andrews HA, Allan RN (1994) Ulcerative colitis and Crohn's disease: a comparison of the colorectal cancer risk in extensive colitis. *Gut* 35:1590-2;
33. Godet PD, May GR, Shutherland, LR (1995) Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel disease. *Gut* 37:668-73;
34. Greenstein AJ (2000) Cancer in Inflammatory Bowel Disease. *The Mount Sinai Journal of Medicine* 67 (3): 227-240;
35. Gupta RB, Harpaz N, Itzkowitz S, Hossain S, Matula S, Kornbluth A, Bodian C, Ullman T (2007) Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal

- neoplasia in ulcerative colitis: a cohort study. *Gastroenterology* 133: 1099-105; quiz 1340-1;
36. Heuschen UA, Hinz U, Allemeyer EH, Stern J, Lucas M, Autschbach F, Herfarth C, Heuschen G (2001) Backwash ileitis is strongly associated with colorectal carcinoma in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 120: 841-847;
37. Hugh JF (2008) Colorectal cancer risk in Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 14(12): 1810-1811;
38. Imai K, Yamamoto H (2008) Carcinogenesis and microsatellite instability: the interrelationship between genetics and epigenetics. *Carcinogenesis* 29: 673-680;
39. Inadomi JM (2003) Cost-effectiveness of colorectal cancer surveillance in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol Suppl* (237):17-21;
40. Issa JP, Ahuja N, Toyota M, Bronner MP, Brentnall TA (2001) Accelerated age-related CpG island methylation in ulcerative colitis. *Cancer Res* 61: 3573-3577;
41. Itzkowitz S (2003) Colon carcinogenesis in inflammatory bowel disease: applying molecular genetics to clinical practice. *J Clin Gastroenterol* 36: S70-74;
42. Itzkowitz SH, Harpaz N (2004) Diagnosis and management of dysplasia in patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 126: 1634-1648;
43. Itzkowitz SH, Present DH (2005) Consensus conference: Colorectal cancer screening and surveillance in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 11: 314-321;
44. Itzkowitz SH (2006) Molecular biology of dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 35: 553-571;
45. Jayaram H, Satsangi J, Chapman RW (2001) Increased colorectal neoplasia in chronic ulcerative colitis complicated by primary sclerosing cholangitis: fact or fiction? *Gut* 48: 430-434;

46. Jess T, Loftus EV Jr, Velayos FS, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Smyrk TC, Schleck CD, Tremaine WJ, Melton LJ 3rd, Munkholm P, Sandborn WJ (2006) Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from olmsted county, Minnesota. *Gastroenterology* 130: 1039-1046;
47. Jess T, Winther KV, Munkholm P, Langholz E, Binder V (2004) Intestinal and extra-intestinal cancer in Crohn's disease: followup of a population-based cohort in Copenhagen County, Denmark. *Aliment Pharmacol Ther* 19: 287-93;
48. Jung M, Kiesslich R. (1999) Chromoendoscopy and intravital staining techniques. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 13: 11-19;
49. Karen KL, Lichtenstein GR (2004) Colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Current* 20(1):43-48;
50. Karlen P, Kornfeld D, Brostrom O, Persson PG, Ekblom A (1998) Is colonoscopic surveillance reducing colorectal cancer mortality in ulcerative colitis? A population based case control study. *Gut* 42: 711-4;
51. Karvellas CJ, Fedorak RN, Hanson J, Wong CK (2007) Increased risk of colorectal cancer in ulcerative colitis patients diagnosed after 40 years of age. *Can J Gastroenterol* 21: 443-446;
52. Kiesslich R, Neurath MF (2006) Chromoendoscopy and other novel imaging techniques. *Gastroenterol Clin North Am* 35: 605-619;
53. Kinzler KW, Vogelstein B (1996) Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell* 87: 159-170;
54. Kolodner RD, Marsischky GT (1999) Eukaryotic DNA mismatch repair. *Curr Opin Genet Dev* 9: 89-96;

55. Kornfeld D, Ekblom A, Ihre T (1997) Is there an excess risk for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis and concomitant primary sclerosing cholangitis? A population based study. *Gut* 41: 522-525;
56. Kuusimanen SA, Holmberg MT, Salovaara R, de la Chapelle A, Peltomaki P. (2000) Genetic and epigenetic modification of MLH1 accounts for a major share of microsatellite-unstable colorectal cancers. *Am J Pathol* 156: 1773-1779;
57. Lakatos L, Mester G, Erdelyi Z, David G, Pandur T, Balogh M, Fischer S, Vargha P, Lakatos PL (2006) 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* 12: 205-211;
58. Lakatos PL, Lakatos L (2008) Risk for colorectal cancer in ulcerative colitis: Changes, causes and management strategies. *World J Gastroenterol* 14: 3937-3947;
59. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V (1992) Colorectal cancer risk and mortality in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 103: 1444-1451;
60. Loftus EV Jr, Harewood GC, Loftus CG, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Jewell DA, Sandborn WJ (2005) PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 54: 91-96;
61. Loftus EV Jr, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Mahoney DW, Zinsmeister AR, Offord KP, Melton LJ 3rd. (1996) Risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 110: 432-440;
62. Loftus EV Jr, Aguilar HI, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Krom RA, Zinsmeister AR, Graziadei IW, Wiesner RH (1998) Risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis following orthotopic liver transplantation, *Hepatology* 27:685-690;

63. Lundqvist K, Broome U (1997) Differences in colonic disease activity in patients with ulcerative colitis with and without primary sclerosing cholangitis: a case control study. *Dis Colon Rectum* 40: 451-456;
64. Maeda O, Ando T, Watanabe O, Ishiguro K, Ohmiya N, Niwa Y, Goto H (2006) DNA hypermethylation in colorectal neoplasms and inflammatory bowel disease: a mini review. *Inflammopharmacology* 14: 204-206;
65. Magro F, Peixe P, Monteiro E, Portela F, Cremers I, Deus JR, Cotter J, Tavares L, Cravo M, Lago P, Ministro P, Santos PM, Caldeira P (2007) *Terapêutica Farmacológica na Doença Inflamatória Intestinal. GEDII – Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal*
66. Markowitz S (2000) TGF-beta receptors and DNA repair genes, coupled targets in a pathway of human colon carcinogenesis. *Biochim Biophys Acta* 1470: M13-M20;
67. Matula S, Croog V, Itzkowitz S, Harpaz N, Bodian C, Hossain S, Ullman T (2005) Chemoprevention of colorectal neoplasia in ulcerative colitis: the effect of 6-mercaptopurine. *Clin Gastroenterol Hepatol* 3: 1015-1021;
68. Mayer R, Wong WD, Rothenberger DA, Goldberg SM, Madoff RD. (1999) Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: a continuing problem. *Dis Colon Rectum* 42:343-347;
69. Mellekjaer L, Johansen C, Gridley G, Linet MS, Kjaer SK, Olsen JH (2000) Crohn's disease and cancer risk (Denmark). *Cancer Causes Control* 11: 145-150;
70. Morin PJ, Sparks AB, Korinek V, Barker N, Clevers H, Vogelstein B, Kinzler KW. (1997) Activation of beta-catenin-Tcf signaling in colon cancer by mutations in beta-catenin or APC. *Science* 275: 1787-1790;

71. Mpofu C, Watson AJ, Rhodes JM (2004) Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev* CD000279;
72. Munkholm P (2003) Review article: the incidence and prevalence of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol Ther* 18 (2): 1–5;
73. Nuako KW, Ahlquist DA, Mahoney DW, Schaid DJ, Siems DM, Lindor NM (1998) Familial predisposition for colorectal cancer in chronic ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology* 115 1079-1083;
74. Odze RD, Goldblum J, Noffsinger A, Alsaigh N, Rybicki LA, Fogt F (2002) Interobserver variability in the diagnosis of ulcerative colitis-associated dysplasia by telepathology. *Mod Pathol* 15: 379-386;
75. Odze RD, Goldblum J, Noffsinger A, Alsaigh N, Rybicki LA, Fogt F (2002) Interobserver variability in the diagnosis of ulcerative colitis-associated dysplasia by telepathology. *Mod Pathol* 15: 379-386;
76. Ogino S and Goel A (2008) Molecular classification and correlates in colorectal cancer. *J Mol Diagn* 10: 13-27;
77. Olsson R, Danielsson A, Jarnerot G, Lindstrom E, Lööf L, Rolny P, Ryden BO, Tysk C, Wallerstedt S (1991) Prevalence of primary sclerosing cholangitis in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 100(5 Pt 1):1319-23;
78. Onken JE (2008) Is Colorectal Cancer Surveillance Cost-Effective in Patients with Ulcerative Colitis? *Inflamm Bowel Dis* 14(2): S196-7;
79. Palli D, Trallori G, Bagnoli S, Saieva C, Tarantino O, Ceroti M, d'Albasio G, Pacini F, Amorosi A, Masala G (2000) Hodgkin's disease risk is increased in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 119: 647-653;

80. Pardi DS, Loftus EV Jr, Kremers WK, Keach J, Lindor KD (2003) Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 124: 889-893;
81. Popivanova BK, Kitamura K, Wu Y, Kondo T, Kagaya T, Kaneko S, Oshima M, Fujii C, Mukaida N (2008) Blocking TNF-alpha in mice reduces colorectal carcinogenesis associated with chronic colitis. *J Clin Invest* 118: 560-570;
82. Rhodes JM, Campbell BJ (2002) Inflammation and colorectal cancer: IBD-associated and sporadic cancer compared. *Trends Mol Med* 8: 10-16;
83. Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, Appelman HD, Fenoglio CM, Haggitt RC, Ahren C, Correa P, Hamilton SR, Morson BC (1983) Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol* 14: 931-968;
84. Rubin CE, Haggitt RC, Burmer GC, Brentnall TA, Stevens AC, Levine DS, Dean PJ, Kimmey M, Perera DR, Rabinovitch PS (1992) DNA aneuploidy in colonic biopsies predicts future development of dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 103: 1611-1620;
85. Rubin DT, Huo D, Rothe JA, Hetzel JT, Sedrak M, Yadron N, Bunnag A, Hart J, Turner JR (2006) Increased Inflammatory Activity Is An Independent Risk Factor for Dysplasia and Colorectal Cancer in Ulcerative Colitis: A Case-Control Analysis with Blinded Prospective Pathology Review. *Gastroenterology* 130: A2;
86. Rubin DT, Rothe JA, Hetzel JT, Cohen RD, Hanauer SB (2007) Are dysplasia and colorectal cancer endoscopically visible in patients with ulcerative colitis? *Gastrointest Endosc* 65: 998-1004;

87. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, Rumbles S, Schofield G, Kamm M, Williams C, Price A, Talbot I, Forbes A (2004) Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 126: 451-459;
88. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, Kamm MA, Williams CB, Forbes A (2004) Most dysplasia in ulcerative colitis is visible at colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 60: 334-339;
89. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, Rumbles S, Schofield G, Kamm MA, Williams CB, Price AB, Talbot IC, Forbes A (2006) Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 130:1030-1038;
90. Sachar DB (1994) Cancer in Crohn's disease: dispelling the myths. *Gut* 35: 1507-1508;
91. Schulmann K, Mori Y, Croog V, Yin J, Olaru A, Sterian A, Sato F, Wang S, Xu Y, Deacu E, Berki AT, Hamilton JP, Kan T, Abraham JM, Schmiegel W, Harpaz N, Meltzer SJ (2005) Molecular phenotype of inflammatory bowel disease-associated neoplasms with microsatellite instability. *Gastroenterology* 129: 74-85;
92. Shetty K, Rybicki L, Brzezinski A, Carey WD, Lashner BA (1999) The risk for cancer or dysplasia in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 94: 1643-1649;
93. Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, Young HS, Blackstone MO (2002) Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 56: 48-54;
94. Steven HI, Xianyang Y (2004) Inflammation and Cancer IV. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the role of inflammation, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 287: 7 – 17;

95. Suzuki S, Tajima T, Sassa S, Kudo H, Okayasu I, Sakamoto S (2006) Preventive effect of fluvastatin on ulcerative colitis-associated carcinogenesis in mice. *Anticancer Res* 26(6B): 4223-4228;
96. Tahara T, Inoue N, Hisamatsu T, Kashiwagi K, Takaishi H, Kanai T, Watanabe M, Ishii H, Hibi T (2005) Clinical significance of microsatellite instability in the inflamed mucosa for the prediction of colonic neoplasms in patients with ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 20: 710-715;
97. Torres C, Antonioli D, Odze RD (1998) Polypoid dysplasia and adenomas in inflammatory bowel disease: a clinical, pathologic, and follow-up study of 89 polyps from 59 patients. *Am J Surg Pathol* 22: 275-284;
98. Triantafyllidis FK, Georgios N, Paris AK (2009) Colorectal Cancer and Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Risk Factors, Mechanisms of Carcinogenesis and Prevention Strategies, *Anticancer Research* 29: 2727-2738;
99. Tsianos EV (2000) Risk of cancer in inflammatory bowel disease (IBD). *Eur J Intern Med* 11(2):75-78
100. Tung BY, Emond MJ, Haggitt RC, Bronner MP, Kimmey MB, Kowdley KV, Brentnall TA (2001) Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Ann Intern Med* 134: 89-95;
101. Ullman T, Croog V, Harpaz N, Sachar D, Itzkowitz S (2003) Progression of flat low-grade dysplasia to advanced neoplasia in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 125: 1311-1319;
102. van Dieren JM, Wink JC, Vissers KJ, van Marion R, Hoogmans MM, Dinjens WN, Schouten WR, Tanke HJ, Szuhai K, Kuipers EJ, van der Woude CJ, van Dekken H

- (2006) Chromosomal and microsatellite instability of adenocarcinomas and dysplastic lesions (DALM) in ulcerative colitis. *Diagn Mol Pathol* 15: 216- 222;
103. Velayos FS, Loftus EV Jr, Jess T, Harmsen WS, Bida J, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, Sandborn WJ (2006) Predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis: A case-control study. *Gastroenterology* 130: 1941-1949;
104. Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM (2005) Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 100: 1345-1353;
105. Vieira AI, Vieira AM, Madureira AJ, Pereira C, Trindade E, Assche GV, Lopes H, Ramos I, Cremers I, Ramos J, Mangualde J, Freitas JL, Pimentel J, Deus JR, Amil J, Tavares L, Barros L, Cravo M, Rutgeerts P, Borralho P, Lago P, Ministro P, Peixe P, Caldeira P, Fidalgo P, Figueiredo P, Gonçalves R, Vermeire S, Ferro SM, Costa TB (2008) Doença inflamatória intestinal. Tópicos de relevância clínica. GEDII – Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal
106. Vieira A, Vieira M, Peixe B, Santos B, Alem H, Rosa I, Ayala L, Almeida J, Mendoza J, Borralho P, Costa P, Fernandes R, Conceição S, Freitas J (2005) Neoplasias Gastrointestinais na Doença Inflamatória Intestinal em quatro distritos do sul de Portugal, *GE-JPort Gastroenterologia* 12: 78-86;
107. von Roon AC, Reese G, Teare J, Constantinides V, Darzi AW, Tekkis PP (2007) The risk of cancer in patients with Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 50: 839-55;
108. Walther A, Houlston R, Tomlinson I. (2008) Association between chromosomal instability and prognosis in colorectal cancer: a meta-analysis. *Gut* 57: 941-950;
109. Weingarten MA, Zalmanovici A, Yaphe J (2008) Dietary calcium supplementation for preventing colorectal cancer and adenomatous polyps. *Cochrane Database Syst Rev* CD003548;

110. Winther KV, Jess T, Langholz E, Munkholm P, Binder V (2004) Long-term risk of cancer in ulcerative colitis: a population-based cohort study from Copenhagen County. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2: 1088-1095;
111. Xie J, Itzkowitz SH (2008) Cancer in inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology* 14(3): 378-389;
112. Yamazaki Y, Ribeiro MB, Sachar DB, Aufses AH Jr, Greenstein AJ (1991) Malignant colorectal strictures in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 86: 882-885;
113. Zisman TL, Rubin DT (2008) Colorectal cancer and dysplasia in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 14(17): 2662-2669.