



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

TESI DOCTORAL

Títol: RISC DE DISPLÀSIA CÒLICA A LA COLITIS ULCEROSA

Autor: Jordi Gordillo Ábalos
Programa de doctorat en Medicina.

Directors: EUGENI DOMÈNECH I MORRAL
EDUARD CABRÉ I GELADA

Tutor: CARLOS GUARNER AGUILAR

DEPARTAMENT DE MEDICINA. FACULTAT DE MEDICINA
UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA
Barcelona, Maig del 2018



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

----- Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa -----

----- Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa -----

Als meus pares

----- Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa -----

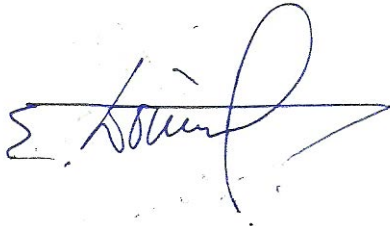
AUTORITZACIÓ DE DIRECCIÓ DE TESI

EL DR. EUGENI DOMÈNECH I MORRAL, INVESTIGADOR SÈNIOR DE L'INSTITUT DE RECERCA EN CIÈNCIES DE LA SALUT GERMANS TRIAS I PUJOL (IGTP) DE BADALONA,

CERTIFICA:

Que la memòria que porta per títol: “Displàsia còlica a la colitis ulcerosa”, presentada per en Jordi Gordillo Ábalos per a optar al grau de Doctor en Medicina, ha estat realitzada sota la meva direcció. Un cop finalitzada, autoritzo a la seva presentació per a ser jutjada pel tribunal corresponent.

I per a que quedi constància a tots els efectes oportuns, signo la present a Barcelona, a 18 de maig del 2018.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'E. Domènech i Morral', written over a horizontal line.

Dr. Eugeni Domènech i Morral

----- Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa -----

AUTORITZACIÓ DE DIRECCIÓ DE TESI

EL DR. EDUARD CABRÉ I GELADA, INVESTIGADOR SÈNIOR DE L'INSTITUT DE RECERCA EN CIÈNCIES DE LA SALUT GERMANS TRIAS I PUJOL (IGTP) DE BADALONA,

CERTIFICA:

Que la memòria que porta per títol: “Displàsia còlica a la colitis ulcerosa”, presentada per en Jordi Gordillo Ábalos per a optar al grau de Doctor en Medicina, ha estat realitzada sota la meva direcció. Un cop finalitzada, autoritzo a la seva presentació per a ser jutjada pel tribunal corresponent.

I per a que quedi constància a tots els efectes oportuns, signo la present a Barcelona, a 18 de maig del 2018.



Dr. Eduard Cabré i Gelada

----- Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa -----

AUTORITZACIÓ DE TUTOR DE TESI

EL DR. CARLOS GUARNER AGUILAR, INVESTIGADOR SÈNIOR DE L'INSTITUT DE RECERCA DE L'HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU (IR-HSCSP) DE BARCELONA,

CERTIFICA:

Que la memòria que porta per títol: “Displàsia còlica a la colitis ulcerosa”, presentada per en Jordi Gordillo Ábalos per a optar al grau de Doctor en Medicina, ha estat realitzada sota la meva direcció. Un cop finalitzada, autoritzo a la seva presentació per a ser jutjada pel tribunal corresponent.

I per a que quedi constància a tots els efectes oportuns, signo la present a Barcelona, a 18 de maig del 2018.



Dr. Carlos Guarner Aguilar

----- Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa -----

Abreviatures

CU: colitis ulcerosa.

CCR: càncer colorectal.

DAG: displàsia d'alt grau.

DALM: displàsia associada a lesió o massa.

DBG: displàsia de baix grau.

DI: displàsia indeterminada.

IC: interval de confiança.

MadCAM-1: molècula d'adhesió cel·lular adrenergica-1.

MII: malaltia inflammatòria intestinal.

NA: neoplàsia avançada.

NCR: neoplàsia colorectal.

NK: cèl·lules T *natural killer*.

PVE: programa de vigilància endoscòpica.

Th: cèl·lules T *helper*.

TLRs: *Toll-like* receptors.

TNF α : factor de necrosis tumoral- α .

----- Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa -----

Resum

RESUM

Els pacients amb colitis ulcerosa tenen un risc incrementat de desenvolupar càncer colorectal respecte a la població general, si bé en els darrers anys s'ha descrit una disminució en el risc de presentar aquesta complicació. A més, existeixen poques dades respecte la magnitud d'aquesta complicació en el nostre medi. Per una altra banda, i en la mateixa línia, existeixen poques dades respecte al desenvolupament de la displàsia elevada entesa com a adenomes colorectals en els pacients amb colitis ulcerosa.

Tot i que s'ha descrit diferents factors associats a un major o menor risc de presentar càncer colorectal a la colitis ulcerosa, es desconeix quin podria ser el seu impacte en aquests pacients en el nostre medi. A més, existeix poca evidència respecte a quins factors es podrien associar a un major o menor risc de desenvolupar adenomes colorectals en els pacients amb colitis ulcerosa.

Per tant, l'objectiu principal de la present tesi doctoral va ser el d'avaluar la incidència i prevalença del càncer colorectal i dels adenomes colorectals en els pacients amb colitis ulcerosa en el nostre medi, mentre que els objectius secundaris van ser identificar aquells factors associats a un major o menor risc de presentar aquestes lesions, així com el seu pronòstic.

RESUME

Patients with ulcerative colitis have an increased risk of developing colorectal cancer with respect to the background population, although the risk to develop this complication seems to be decreasing in the recent years. Moreover, scarce data regarding the real magnitude of this complication in our area is available. On the other hand, scarce data related to the development of raised dysplasia in patients with ulcerative colitis is available too.

Several factors associated with both an increasing or decreasing risk of developing colorectal cancer in ulcerative colitis have been reported, even though their real impact in ulcerative colitis patients in our area is not well established. In this sense, evidence of which factors could be associated with the risk of developing colorectal adenomas in these patients is scarce.

----- Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa -----

Therefore, the main objective of the present PhD thesis was to evaluate both the incidence and prevalence of colorectal cancer and colorectal adenomas in patients with ulcerative colitis in our area, while secondary objectives were to identify factors associated with the risk of developing colorectal cancer and colorectal adenomas and clinical outcomes.

ÍNDEX

1. Agraïments	17
2. Presentació.....	23
3. Publicacions que constitueixen la present Tesi Doctoral	27
4. Introducció.....	31
4.1 Colitis ulcerosa.....	33
Epidemiologia.....	33
Fisiopatologia.....	34
Història natural.....	37
Tractament.....	38
4.2 Càncer colorectal i colitis ulcerosa.....	42
Epidemiologia	42
Displàsia i càncer colorectal	46
Factors de risc del càncer colorectal a la colitis ulcerosa	51
4.3 Displàsia visible a la colitis ulcerosa: un concepte canviant	55
Definició	55
Epidemiologia	57
Història natural	58
5. Hipòtesi	61
6. Objectius	65
7. Publicacions originals	69
8. Resum dels resultats	89
9. Discussió	95
10. Conclusions	113
11. Línies de futur	117
12. Bibliografia	121
13. Annex	139

----- Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa -----

1. AGRAÏMENTS

----- Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa -----

----- **Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa** -----

El meu agraïment als meus directors de tesi, Eugeni i Eduard. Eugeni, per la teva paciència, la teva crítica constant, les voltes de fulla quan tot semblava fet, la senzillesa a l'hora de presentar les coses, la cerca constant de l'excel·lència, les paraules directes i sinceres quan tocava, i l'oportunitat d'haver pogut treballar amb tu tots aquests anys. Eduard, per la teva increïble manera de transmetre el teu coneixement. És un luxe tenir a algú com tu a prop.

Voldria també mostrar el meu agraïment al Dr. Carlos Guarner Aguilar, per ser el tutor de la meva tesi i per tots els anys al seu costat tant com a estudiant primer, com a resident després i com a metge adjunt en l'actualitat.

Esther, gràcies per tot. Per tenir-te al costat en els bons moments i en els moments no tan bons. Per no tremolar-te el pols ni la veu per tocar-me el crostó quan ha estat necessari, per la teva sinceritat constant, per tot el que m'has ensenyat durant tot el temps que portem junts. Però sobretot per les xerrades en les que quan parlava ja sabies què deia abans de començar i per donar-me sempre una visió més ampla, sencilla i des de tants punts de vista diferents de tot plegat.

Voldria mostrar el meu agraïment al comitè científic de GETECCU l'oportunitat que em van donar a l'hora d'acceptar el projecte INPRECU (*Incidencia de lesiones Premalignas en la Colitis Ulcerosa*) i que ens va permetre analitzar la base de dades d'ENEIDA, aspecte fonamental en la present tesi doctoral. També a tots els que van col·laborar en l'elaboració dels treballs que componen aquesta tesi, especialment a tu Yamile, pels mails i missatges constants i per l'impuls donat en moments determinants.

Voldria també agrair tots els anys compartits a tanta gent que no sabia com començar. A tots amb qui vaig compartir la residència, Alan, Carmeta, Meri, Busi, Charly (ja són uns quants anys, nano...), Ingrid, Cristina, Virginia, Patricia, Mar, Maria, Jordina, Isa, i per la sort de compartir en l'actualitat feina amb alguns d'ells. A aquells que van arribar després, en especial a tí, Edi, por tu personalidad y por ser fuente constante de alegría. I a aquells que hi eren d'abans i amb qui també vaig compartir curts però grans moments i que em van ensenyar tantes coses:

----- Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa -----

Elena, Sara, Litus, i en especial a tú, David, company de moltes coses i referent per a mí en tantes d'altres. Nano, *spin the black circle*.

Un agraïment molt especial també als meus mentors i ara companys de feina, per tot el que m'han ensenyat durant tants anys i tot el que em continuen ensenyant. German, Càndid, Sergio, Xavi, Adolfo, Cristina, i al Dr. Farré. És una sort haver crescut al vostre costat. També als companys de tot el servei, a l'staff d'infermeria i en especial a les que porten i han estat tants anys al meu costat. Encarna, Maribel, heu estat com unes mares per a mi. També als acabats d'arribar. Feu que la feina diària sigui més senzilla de fer.

També voldria agrair als companys que vaig conèixer als hospitals a on vaig tenir l'oportunitat d'iniciar-me com a professional, per la seva ajuda constant i els coneixements que em van transmetre: Albert, Glòria, Bego, Maria Pellisé, Maria Esteve, Fernando. Gràcies per tot.

Als meus amics de la meva vila, a tota la Colla Jove del Cep: Sergi, F. Vilanova, Martín, Joan, Jordi, Natu, Anscari, Ricard, F. Verdejo, Lucho, Dani... Tots tan diferents i tots de qui escoltar i aprendre. Grans moments viscuts i millors moments per viure. A tí, Gabriel, amigo mío. Estés donde estés, siempre estarás conmigo.

A Cristina, por todos estos años, por tu contraste en todas las opiniones, por tu calma ante todo. Siempre te estaré agradecido por todo lo que hemos hecho y vivido juntos.

A la família Álvarez-Urturi, per la seva estimació i per tot el compartit durant molt de temps.

A la meva família, als meus germans, Chus, Javi, Nati, per tota una vida i per haver estat sempre al meu costat en tot. I per descomptat també als altres membres de la família: Albert, Edu, Maria. I tots els petitons que ens acompanyen: Henar, ja no tan petita, Maria, Laura, Albert, Roger i Paula, font inesgotable de vida.

----- Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa -----

Als meus fills, Martí i Eunat, l'essència de la meua vida. Amb vosaltres aprenc cada dia i vosaltres feu que vulgui ser millor persona. Sou el meu amor.

A mis padres. Carmen y Pepe. Gracias. Gracias por todo lo que me habéis dado, por todo lo que me habéis enseñado y por todo lo que me habéis demostrado siempre. Jamás podré agradecer completamente todo lo que habéis hecho por mí.

----- Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa -----

2. PRESENTACIÓ

----- Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa -----

----- Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa -----

L'elaboració de la present tesi doctoral està estructurada seguint les directrius de la normativa vigent per a la presentació de tesis doctorals com a un compendi de publicacions, aprovada pel Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona.

Els estudis que componen aquesta tesi doctoral pertanyen a una mateixa línia d'investigació, dirigida a avaluar la prevalença i els factors de risc de la displàsia, tant plana com elevada, i el càncer colorectal a la colitis ulcerosa en el nostre medi. Aquests estudis van iniciar-se l'any 2009 a l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, després de concloure el meu període de formació com a metge especialista en patologia digestiva durant els anys 2004-2008 i durant el període en què vaig iniciar-me a l'activitat investigadora i, paral·lelament, assistencial com a adjunt en diferents centres hospitalaris.

El primer dels treballs es va realitzar en col·laboració amb tots els centres que integren la base de dades ENEIDA, base de dades d'àmbit estatal de pacients amb malaltia inflamatòria intestinal promoguda pel Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU), mentre que el segon va ser dut a terme en col·laboració amb un altre centre referent en el maneig de la malaltia inflamatòria intestinal, l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona.

Els resultats dels presents treballs han aportat informació de rellevància en aquest camp, i han estat recollits en dos articles publicats a revistes de difusió internacional amb un factor d'impacte global de 10,258.

----- Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa -----

3. PUBLICACIONS QUE CONSTITUEIXEN LA PRESENT TESI DOCTORAL

----- Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa -----

----- Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa -----

1) Jordi Gordillo, Eduard Cabré, Esther Garcia-Planella, Elena Ricart, Yolanda Ber-Nieto, Lucía Márquez, Francisco Rodríguez-Moranta, Ángel Ponferrada, Isabel Vera, Javier P. Gisbert, Jesús Barrio, Maria Esteve, Olga Merino, Fernando Muñoz, Eugeni Domènech on behalf of The ENEIDA Project of the Spanish Working Group in Crohn's disease and Ulcerative Colitis (GETECCU). Thiopurine therapy reduces the incidence of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis. Data from the ENEIDA registry. J Crohns Colitis. 2015 Dec;9(12):1063-1070. Epub 2015 Sep7.

2) Jordi Gordillo, Yamile Zabana, Esther Garcia-Planella, Míriam Mañosa, Jordina Llaó, Ignasi Gich, Laura Marin, Justyna Szafranska, Sergio Sáinz, Xavier Bessa, Eduard Cabré, Eugeni Domènech. Prevalence and risk factors for colorectal adenomas in patients with ulcerative colitis. United European Gastroenterol J. 2018 Mar;6(2):332-330. Epub 2017 Jun 22.

----- Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa -----

4. INTRODUCCIÓ

----- Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa -----

4.1 Colitis ulcerosa

La colitis ulcerosa (CU) és una malaltia crònica de la mucosa del còlon de causa no determinada, en la que les hipòtesis patogèniques actuals proposen que individus amb predisposició genètica presenten una resposta immunològica anormal a la flora comensal del budell que comporta una inflamació exagerada i autoperpetuada de la paret de còlon^{1,2}. Es tracta del tipus més freqüent de malaltia inflamatòria intestinal (MII) arreu del món i, característicament, i a diferència de la malaltia de Crohn, presenta una afectació limitada a la mucosa del còlon, que habitualment s'inicia al recte i que es pot estendre generalment de manera proximal i contínua cap al còlon^{2,3}.

Epidemiologia

Tant la CU com la malaltia de Crohn són considerades malalties de la societat moderna i pròpies dels països desenvolupats². En general, la CU és més prevalent que la malaltia de Crohn, i tant la incidència com la prevalença de la malaltia són més altes en els països del nord d'Europa i Nord-Amèrica que els països asiàtics i de l'hemisferi sud (Taula 1)^{2,4-6}.

Des de mitjan segle XX s'ha descrit un increment en la freqüència de la MII, principalment en aquells països que han adoptat un estil de vida més industrialitzat^{2,3,5}. Al marge de què aquests canvis puguin ser explicats en part per un millor accés als sistemes de salut i a un millor registre mèdic³, diferents factors socials, ambientals, higiènics i dietètics característics de les societats desenvolupades poden tenir un paper important en l'increment de la freqüència de la MII⁷. En aquest sentit, la millora en la sanitat en els països industrialitzats podria reduir la incidència de les infeccions enterals durant les primeres etapes de la vida. Això comportaria una maduració incompleta del sistema immunològic de la mucosa intestinal i podria derivar en una resposta immunològica inapropiada enfront infeccions enterals produïdes en edats més avançades^{8,9}. A més, altres factors ambientals característics d'un estil de vida més occidental podrien estar associats al risc de desenvolupar una MII, com són el tabaquisme (factor protector en el desenvolupament i en el curs de la CU i factor de risc per a la malaltia de Crohn)^{7,10}, l'apendicectomia en edats primerenques (factor protector en la CU i

----- **Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa** -----

factor de risc per a la malaltia de Crohn)^{7,11}, dietes riques en sucres i greix, l'ús d'antibiòtics i un status socioeconòmic alt, entre d'altres^{2,7}.

S'ha demostrat que en la fisiopatologia de la MII els factors genètics tenen un paper fonamental. Així, una història familiar de MII és el factor de risc més important per al desenvolupament de la malaltia, essent encara més marcat quan es tracta d'un familiar de primer grau¹². A més, existeix una major concordança en la MII entre bessons monozigòtics (10% a la CU) respecte als bessons dizigòtics (3% a la CU)¹². Per últim, clàssicament s'ha descrit una distribució bimodal de l'edat de debut de la malaltia a la CU amb un pic d'incidència sobre els 15-35 anys i un altre sobre els 50-70 anys^{13,14}. A més, s'ha descrit un increment a nivell global de la incidència de la MII en la edat pediàtrica en els darrers anys¹⁵, quedant només en un 10-15% dels nous diagnòstics en pacients per sobre dels 60 anys¹⁴. D'altra banda, sembla haver-hi un discret predomini pel sexe masculí³.

Taula 1. Incidència i prevalença de la colitis ulcerosa i la malaltia de Crohn^{2,3,4-6}.

	COLITIS ULCEROSA		MALALTIA DE CROHN	
	INCIDÈNCIA	PREVALENÇA	INCIDÈNCIA	PREVALENÇA
<i>casos per 100,000 habitants/any</i>				
GENERAL	1,2 - 20,3	7,6 - 246,0	0,03 - 15,6	3,6 - 214,0
EUROPA	0,6 - 24,3	4,9 - 505,0	0,3 - 13,0	0,6 - 322,0
ÀSIA / ORIENT MITJÀ	0,1 - 6,3	4,9 - 168,3	0,04 - 5,0	0,88 - 67,9
NORD-AMÈRICA	0 - 19,2	37,5 - 248,6	0 - 20,2	16,7 - 318,5
CATALUNYA*	14,5	272,2-315,0	9,5	133,5-161,9

*: dades CatSalut període 2011-2014.

Fisiopatologia

Com s'ha comentat anteriorment, en l'actualitat es considera que la CU es desenvolupa en individus que presenten determinades alteracions genètiques que, davant l'exposició a determinats factors ambientals, donen lloc a un procés inflamatori autoperpetuat. Fins ara, s'han descrit diverses alteracions en diferents factors com la microbiota, la resposta immunitària, o la funció barrera intestinal, que podrien tenir un paper rellevant en la fisiopatologia de la CU.

La microbiota s'adquireix al naixement, amb un canvi ràpid en la seva composició en els primers 1-2 anys de vida, per a després mantenir-se constant i estable durant la edat adulta¹⁶⁻¹⁷. En condicions normals, el sistema immune manté un equilibri entre la tolerància a la flora comensal i una adequada resposta als patògens entèrics, que es perd en el cas de la MII produint-se una resposta immunològica inadequadament exagerada contra bacteries no patògenes comensals. En comparació amb els controls sans, els pacients amb MII presenten una disminució i una reducció en la biodiversitat de diferents bacteries (Firmicutes i Bacteroidetes)¹⁸, fet conegut com a disbiosi intestinal, si bé no està ben establert que aquesta variació sigui un factor contribuent a la fisiopatologia de la malaltia o bé una conseqüència de la mateixa¹.

A nivell de la barrera epitelial mucosa existeix una disminució i una alteració a la sulfatació de la síntesi d'un subtipus de mucina (mucina 2), que comporta un dany epitelial i que condueix a un increment en la seva permeabilitat com a conseqüència, entre d'altres, d'una regulació defectuosa de les unions estretes, i que comportaria un increment en el pas d'antígens luminals^{19,20}. Per altra banda, el dany que es produeix a la mucosa a la MII com a conseqüència de la inflamació persistent provoca una disminució en la producció de l'alfa-defensina, pèptid secretat per les cèl·lules de Paneth que té propietats antimicrobianes, resultant en un increment en l'exposició a la microbiota intestinal i una amplificació de la resposta inflamatòria¹.

Els antígens luminals produeixen una estimulació i activació del sistema immunològic innat mitjançant la interacció amb les cèl·lules dendrítiques i els macròfags a través de receptors de reconeixement de patró microbià com els *Toll-like receptors* (TLRs), que provoquen una activació del sistema immune adaptatiu a través de la presentació dels antígens processats per aquestes cèl·lules a les cèl·lules B i T^{21,22}. Certs polimorfismes en els gens dels TLRs que poden presentar alguns pacients amb CU (per exemple, increment en l'expressió del TLR4) poden incrementar la susceptibilitat a les infeccions entèriques i també alterar la capacitat del sistema immune adaptatiu envers la seva tolerància a la flora comensal. L'activació dels TLR provoca una resposta del sistema immune innat i adaptatiu que condueix a una activació de diferents factors de transcripció (per exemple el factor nuclear kB, NF-kB), de gran importància a l'hora d'activar la

cascada inflammatòria a la MII, doncs estimulen la transcripció de diferents gens pro-inflamatoris, resultant tot en un increment de la producció de citoquines pro-inflammatòries (interleuquines 12, 23, 6 i 1 β , factor de necrosis tumoral- α , TNF α)^{1,2,23}.

A la MII existeix una pèrdua del balanç homeostàtic entre les cèl·lules T reguladores i efectores (T-*helper* [Th] 1, Th2 i Th17). En concret, a la CU s'ha descrit una resposta atípica de Th2 mediada per cèl·lules T *natural killer* (NK), que produeixen interleuquines 5 i 13²⁰. Aquesta darrera té un paper important en la fisiopatologia de la malaltia, doncs produeix efectes citotòxics envers les cèl·lules epitelials, induint l'apoptosi de les mateixes i l'alteració de la composició de les unions estretes^{1,2,20}. A més, la mateixa interleuquina 13 té un efecte d'estimulació positiu en les NK, produint una amplificació del dany tissular²⁴.

Finalment, es produeix un alliberament de quimioquines pro-inflammatòries per part de la mucosa inflamada (com CXCL8, CXCL1, CXCL3), que condueixen a un reclutament dels leucòcits circulants, perpetuant i amplificant la resposta inflammatòria. Les citoquines proinflammatòries regulen l'expressió de molècules d'adhesió (per exemple, la molècula d'adhesió cel·lular adrenergica-1, MadCAM-1) a l'endoteli vascular dels vasos sanguinis de la mucosa, que promouen l'adhesió i extravasació dels leucòcits dins del teixit. MadCAM-1, a través de la seva interacció amb la integrina $\alpha 4\beta 7$, promou el reclutament, adhesió i extravasació de cèl·lules T específiques cap a la *lamina propria*^{112,25,26}.

D'altra banda, diferents estudis genètics han identificat fins ara 200 *loci* de susceptibilitat per a la MII, molts dels quals contribueixen al fenotip tant de la CU com de la malaltia de Crohn²⁷. Fins ara, a la CU s'ha detectat un total de 47 *loci* de susceptibilitat (20 d'ells també associats a la malaltia de Crohn)²⁸. Així, per exemple, l'haplotip DRB1*0103 del complex major d'histocompatibilitat classe-2 s'ha associat de manera significativa a una susceptibilitat a la CU, una malaltia extensa i a un increment en el risc de colectomia¹², mentre que els *loci* HNF4A i CDH1, que tenen un paper fonamental en l'adhesió cel·lular epitelial, s'associen a un increment de la susceptibilitat per la CU²⁹. Tot i això, les variants genètiques tan sols justifiquen el 7,5% de la variabilitat de la malaltia²⁹, i si bé certs grups ètnics

----- Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa -----

com per exemple els jueus presenten una major incidència de MII³⁰, s'ha descrit que els grups ètnics que emigren a àrees geogràfiques amb una major incidència de MII respecte a la seva àrea geogràfica de procedència presenten un increment en la incidència de la CU i la malaltia de Crohn, equiparant-se al de la població nativa del país acollidor, la qual cosa remarca la importància que tenen altres factors (ambientals, higiènics i dietètics) en la susceptibilitat pel desenvolupament de la MII^{31,32}.

En resum, en individus genèticament predisposats i davant l'exposició de determinats factors ambientals, es produeix una resposta de les cèl·lules T (Th2) que causa una resposta inflamatòria patològica i exagerada enfront l'estímul de bacteries comensals que dona lloc a les lesions i curs clínic propis de la CU.

Història natural

El diagnòstic de la CU està basat en trets clínics (sent la diarrea sanguinolenta amb o sense presència de moc el símptoma més característic) confirmats per troballes objectives endoscòpiques i histològiques que ajudaran a realitzar un correcte diagnòstic diferencial entre aquesta malaltia i d'altres que poden tenir una presentació clínica similar (colitis infecciosa, colitis isquèmica, etc...)^{2,33,34}.

A més d'establir una classificació de la gravetat clínica (Taula 2)³⁵, una correcta determinació de la extensió de la malaltia és cabdal tant per a determinar el tipus i la via del tractament mèdic més adients com per a establir el pronòstic a curt i llarg termini de la mateixa². Habitualment la inflamació de la mucosa s'inicia al recte i s'estén en sentit proximal en una afectació que acostuma a ser contínua. En funció de la extensió màxima objectivada per colonoscòpia, la CU es classifica en proctitis (E1, inflamació limitada al recte), CU esquerra o distal (E2, inflamació limitada entre recte i l'angle esplènic) i CU extensa (E3, inflamació que s'estén proximalment a l'angle esplènic)³⁶.

L'extensió més freqüent de la CU al diagnòstic de la malaltia és la proctitis (30-60%), seguida per la CU esquerra (10-40%) i finalment per la CU extensa (10-35%)³⁷. D'altra banda, en qualsevol moment de la evolució de la malaltia es pot produir la progressió proximal, és a dir, l'augment de la superfície afecta, passant

----- **Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa** -----

de proctitis a CU distal o extensa o de CU distal a extensa. En aquest sentit, el risc d'extensió de la malaltia ha estat descrit en una revisió recent d'estudis poblacionals d'entre un 10-19% als 5 anys i un 11-28% als 10 anys del diagnòstic de la mateixa³⁸, sent una mica més alt en el cas de la CU distal (25-50% en qualsevol moment)³⁷.

Taula 2. Activitat de la malaltia a la colitis ulcerosa, adaptat de Truelove i Witts³⁵.

	Lleu	Moderada	Greu
Deposicions amb sang / dia	< 4	4 o més <i>si</i>	≥ 6 <i>i</i>
Freqüència cardíaca (batecs per minut)	< 90	≤ 90	> 90 <i>ó</i>
Temperatura (°C)	< 37,5	≤ 37,8	> 37,8 <i>ó</i>
Hemoglobina (g/dl)	> 11,5	≥ 10,5	< 10,5 <i>ó</i>
Velocitat de Sedimentació Globular (mm/h)	Normal	≤ 30	> 30

El curs clínic de la CU es caracteritza per períodes alternants de remissió i d'activitat. Al diagnòstic, la majoria dels pacients presentaran una malaltia lleu o moderada, i només menys d'un 10% presentaran una malaltia greu³⁹. De fet, la meitat dels pacients presentaran el brot d'activitat clínica més greu en el debut de la malaltia, i fins a 1/3 presentaran brots d'activitat similars posteriorment^{3,37}. D'altra banda, fins el 55% dels pacients romandrà en remissió clínica o amb una activitat lleu en els de 10 anys següents, un 37% la malaltia presentarà un curs crònic intermitent d'activitat i fins a un 6% presentarà un curs crònic continu⁴⁰. Finalment, s'ha descrit una taxa de colectomia a la CU al voltant del 10% de manera global, si bé sembla que la majoria dels casos es donen en pacients amb CU extensa (> 90%)⁴¹. A més, més de dos terços es produeixen dins dels dos primers anys des del diagnòstic de la malaltia, observant-se una disminució en les taxes de colectomia amb el temps^{3,41}.

Tractament

Els objectius del tractament de la CU actualment van més enllà del tractament dels símptomes, comprenent el manteniment de la remissió clínica lliure d'esteroides, la prevenció de l'hospitalització i la cirurgia; en definitiva, la millora de la qualitat

----- Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa -----

de vida i evitar les complicacions derivades de la malaltia³. En els darrers anys, però, s'ha qüestionat si la curació mucosa (generalment entesa per a la desaparició de les lesions endoscòpiques però que per alguns autors requereix la desaparició de lesions agudes a nivell histològic) hauria de ser realment l'objectiu últim ja que s'ha associat a un millor pronòstic a curt i llarg termini^{42,43}.

Com s'ha comentat anteriorment, una correcta avaluació de l'extensió de la malaltia i de la seva gravetat són els eixos fonamentals a l'hora de decidir l'alternativa terapèutica més adequada en els pacients amb CU, si bé també cal tenir en compte altres aspectes com el curs previ de la malaltia, la resposta prèvia als diferents tractaments, els potencials efectes secundaris dels fàrmacs emprats i les preferències del pacient⁴⁴.

El tractament mèdic de la CU consisteix principalment en la mesalazina (oral i tòpica), els esteroides (sistèmics i tòpics), els immunosupressors tiopurínics (azatioprina i mercaptopurina), i els fàrmacs biològics com els anticossos monoclonals anti TNF- α (influximab, golimumab i adalimumab) i, més recentment, els anticossos monoclonals anti-integrines (vedolizumab)⁴⁴⁻⁴⁶.

Inducció de la remissió

Quan la malaltia es troba clínicament activa, és a dir, quan dona simptomatologia, l'objectiu inicial serà la inducció de la remissió clínica i, si és possible, la curació mucosa. La mesalazina, oral, rectal o en combinació, és el tractament de primera línia per a la CU amb activitat lleu - moderada, amb una taxa de remissió sobre el 50%⁴⁷.

Tant en formes distals com extenses de la malaltia es recomana el tractament combinat oral i tòpic, exceptuant les proctitis que poden manegar-se amb supositoris de mesalazina^{35,45}. S'aconsella una dosi inicial d'entre 2,4 grams al dia en cas d'activitat lleu, si bé possiblement aquells casos d'activitat moderada es beneficiarien de dosis superiors (4,8 grams al dia)⁴⁴.

En cas de manca de resposta, o en pacients que ja es trobaven en tractament de manteniment amb mesalazina, els esteroides orals són el fàrmac d'elecció^{44,45}.

----- Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa -----

Tot i que fins a un 70% dels pacients presenten una bona resposta a un primer curs d'esteroides orals, fins a un 22% desenvoluparan corticodependència en el primer any del tractament de la CU⁴⁸, definit per la reaparició de símptomes amb la reducció de la dosi o en els 3 mesos següents a la retirada dels mateixos³³. En aquests casos, està indicat iniciar tractament amb azatioprina o mercaptopurina^{44,45}. En el cas de resposta parcial o manca de resposta al tractament als esteroides orals, estaria indicat passar a la via endovenosa, si bé una alternativa seria el tractament amb anticossos monoclonals anti TNF- α (influximab, adalimumab o golimumab)^{44,45}.

Els pacients que presenten un brot d'activitat greu han de ser ingressats per tal de rebre (a més d'altres mesures) tractament amb esteroides endovenosos. En aquests casos, atès que la taxa de colectomia a curt termini (en els dos primers mesos des de l'inici del tractament) s'ha descrit del 30%, és necessari avaluar la resposta als esteroides endovenosos als 3 dies del seu inici, i en cas de no existir una resposta al tractament (corticorrefractarietat), és necessari iniciar un tractament de rescat, que es realitzarà amb influximab o anticalcineurínics (ciclosporina, tacrolimus), tenint present que la colectomia pot ser el tractament de rescat inicial en un subgrup de pacients^{44,45}. Tots dos grups farmacològics han mostrat taxes similars de resposta, sense diferències pel que fa a la taxa de colectomia als tres mesos⁴⁹ i a llarg termini^{50,51}. La disponibilitat d'aquests tractaments farmacològics de rescat han mostrat en diversos estudis recents una millora en el pronòstic dels pacients amb brot greu de CU en termes de reducció de les taxes de colectomia tant urgents com electives^{52,53}. Així doncs, l'elecció entre un o altre fàrmac haurà de ser individualitzada tenint en compte, entre d'altres factors, l'evolució prèvia de la malaltia, les comorbiditats i els possibles efectes secundaris dels fàrmacs. Per exemple, en cas d'un pacient en el qual existeixi un fracàs previ del tractament de manteniment amb tiopurines, influximab serà un bona alternativa de cara a mantenir aquest mateix fàrmac com a tractament de manteniment, mentre en aquells pacients naïve a fàrmacs immunosupressors, els anticalcineurínics podrien ser una bona opció de cara a realitzar un tractament de manteniment amb tiopurines^{44,45}.

Manteniment de la remissió

Els objectius terapèutics actuals no es limiten a controlar els símptomes sinó que persegueixen evitar l'aparició de nous brots d'activitat, aconseguir la normalització de la qualitat de vida del pacient i controlar el procés inflamatori per prevenir les complicacions a llarg termini.

En línies generals, la mesalazina rectal i oral són els pilars del tractament de manteniment de la CU⁴⁴. Els esteroides (orals o tòpics) no estan indicats donada la manca d'eficàcia pel manteniment de la remissió de la CU i la elevada taxa d'efectes secundaris⁴⁴. La mesalazina en dosis d'entre 1,5-3 grams al dia aconseguix unes taxes de remissió d'entre 70-90%. En cas de que els pacients presentin brots d'activitat recurrent sota tractament de manteniment amb mesalazina a dosis òptimes, en cas de presentar corticodependència o bé en cas d'aparició d'efectes adversos a la mesalazina, estaria indicat iniciar tractament de manteniment amb tiopurines. Les tiopurines també estarien indicades com a tractament de manteniment en els casos en què s'hagi assolit la remissió després d'un brot greu que hagués precisat de tractament de rescat amb anticalcineurínics. En el cas del pacient amb un brot d'activitat corticorrefractari que presentin resposta a la inducció amb anti-TNF, el manteniment de la remissió s'hauria de realitzar amb aquest mateix fàrmac. A més, els anti-TNF com a tractament de manteniment estarien indicats també en els casos en què es produís intolerància o bé un fracàs o pèrdua d'eficàcia dels fàrmacs tiopurínics^{44,45}.

Recentment s'ha afegit a l'arsenal terapèutic el vedolizumab, anticòs monoclonal humanitzat contra la integrina $\alpha_4\beta_7$ del limfòcit T que tindria la seva indicació en el tractament de la CU en el cas de fracàs o bé aparició d'efectes secundaris als tractaments convencionals (mesalazina, immunosupressors i anti TNF- α)^{44,46}.

Colectomia

La cirurgia és una altra alternativa terapèutica en els pacients amb CU. Des d'un punt de vista de malaltia activa, les indicacions per a la cirurgia serien la CU amb activitat greu refractària als diferents tractaments farmacològics dins del període de temps aconsellat per a valorar la resposta mèdica, la CU amb activitat crònica refractària o que presentin intolerància o efectes secundaris als tractaments farmacològics, i també algunes complicacions agudes excepcionals en l'actualitat

com la perforació còlica, l'hemorràgia massiva o el megacòlon tòxic sense resposta a tractament mèdic⁵⁴. La indicació per displàsia o CCR es discuteix més endavant.

Les diferents alternatives quirúrgiques, coloproctectomia total amb anastomosi ileo-anal (amb reservori) en un o dos temps, colectomia total amb anastomosi ileo-rectal o proctocolectomia total amb ileostomia definitiva, vindran condicionades per la indicació de la cirurgia i per les condicions del pacient⁵⁴.

La opció quirúrgica, però, sempre hauria de ser l'última opció terapèutica ja que es pot acompanyar d'una important morbiditat a curt i llarg termini, descrita entre un 9-65% i 17-55% respectivament en una recent revisió sistemàtica⁵⁵, i comporta un important impacte en la qualitat de vida del pacient^{54,55}.

Curació mucosa

Com s'ha comentat anteriorment, en els darrers anys el concepte de curació mucosa ha adquirit una importància rellevant dins del maneig de la CU. Tot i que no existeix un consens clar sobre el sistema de puntuació de l'activitat endoscòpica en l'actualitat, el sistema més utilitzat en la pràctica clínica és el de la classificació de Mayo, si bé l'únic sistema validat és l'índex de gravetat endoscòpic de la CU (UCCIS)⁵⁶. Al marge d'això, s'ha descrit que la curació mucosa s'associa a remissió clínica a llarg termini, menor taxa de colectomia i major taxa de remissió lliure d'esteroides^{57,58}. A més, aquest aspecte és d'una importància cabdal tal i com es comentarà més endavant pel que fa al risc de desenvolupar displàsia i CCR a la CU, doncs la inflamació de la mucosa s'ha descrit com un dels factors de més rellevància per al seu desenvolupament.

Respecte als diferents tractaments emprats pel maneig de la CU, aquests han demostrat diferent eficàcia per assolir la curació mucosa. Pel que fa als salicilats, en una meta-anàlisi recent es va descriure una taxa de curació mucosa en la CU lleu-moderada de fins al 37% i 50,3% dels pacients per a les formulacions orals i tòpiques, respectivament⁵⁹, si bé aquest percentatge s'ha descrit més alt a d'altres estudis en cas de combinació d'ambdues vies d'administració, sobre un 67-80% dels pacients⁶⁰⁻⁶². També aquests fàrmacs han demostrat la seva eficàcia a llarg termini en el manteniment de la curació mucosa, descrivint-se de fins a un 76% dels pacients amb remissió clínica després de la inducció en un estudi recent⁶³.

----- Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa -----

Respecte a les tiopurines, en un estudi prospectiu es va descriure una taxa de curació mucosa de fins a un 58% en pacients amb CU comparat amb un 21% dels pacients que van rebre mesalazina⁶⁴, i estudis més recents de diferent disseny i amb seguiment més llarg mostren també taxes similars, d'entre 37%-63%⁶⁵⁻⁶⁷.

Finalment, els fàrmacs anti-TNF són els que han mostrat fins a l'actualitat una major eficàcia en assolir la curació mucosa en els pacients amb CU, tal i com es descriu en una recent meta-anàlisi⁶⁸.

4.2 Càncer colorectal i colitis ulcerosa

Epidemiologia

Els pacients amb CU presenten un increment del risc de desenvolupar càncer colorectal (CCR)⁶⁹. Es tracta d'una complicació greu de la malaltia, doncs si bé els pacients amb MII representen tan sols un 1-2% del total de casos de CCR⁷⁰, en estudis publicats fa més de 30 anys el CCR representava fins 10-15% de les causes de mort a la MII⁷¹, si bé estudis més recents assenyalen que en els darrers anys la mortalitat per CCR ha disminuït fins a un 70%⁷². Aquest risc ha estat descrit principalment en els pacients amb CU, però també en pacients amb malaltia de Crohn amb una extensió mínima d'un terç del còlon^{69,73}.

Des de que es va descriure el primer cas de CCR en un pacient amb MII fa quasi bé un segle⁷⁴, múltiples estudis han intentat conèixer quina és la magnitud real d'aquesta complicació. Així doncs, a principis del segle XXI Eaden i col·laboradors van publicar una primera meta-anàlisi referent al risc de CCR en la CU en la qual es van incloure un total de 54.478 pacients procedents de 116 estudis⁷⁵. Els resultats de la meta-anàlisi van concloure que el risc global de presentar CCR a la CU és d'un 3,7%, sent del 1,6%, 8,3% i 18,4% als 10, 20 i 30 anys del diagnòstic de la malaltia, respectivament. Posteriorment, però, s'han publicat diferents estudis, la majoria de base poblacional, que han mostrat un risc més baix del descrit inicialment per Eaden^{72,76-80} (Taula 3).

Taula 3. Risc de càncer colorectal a la colitis ulcerosa.

	País	Tipus estudi	Període	N	Anys colitis ulcerosa			Risc relatiu (interval de confiança 95%)
					10	20	30	
Eaden 2001 ⁷⁵	-	Meta-anàlisi	-	54.478	1,6%	8,3%	18,4%	3,7 (3,2-4,2)
Bernstein 2001 ⁷⁶	Canadà	Poblacional	1984-1997	2.672	-	-	-	2,75 (1,9-4,0)
Winther 2004 ⁷⁷	Dinamarca	Poblacional	1962-1987	1.160	0,4%	1,1%	2,1%	1,05 (0,6-1,8)
Jess 2006 ⁷⁸	Estats Units	Poblacional	1940-2004	378	0% (5 anys)	-	2% (25 anys)	1,1 (0,4-2,4)
Lakatos 2006 ⁷⁹	Hongria	Poblacional	1974-2004	723	0,6%	5,4%	7,5%	-
Rutter 2006 ⁸⁰	Anglaterra	Cohort hospitalària Prospectiu	1970-2001	600	0%	2,5%	7,6%	-
Söderlund 2009 ⁷²	Suècia	Poblacional	1954-1989	7.607	1%	1,5%	2,7%	-

----- Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa -----

Possiblement la disminució del risc de CCR observada en els estudis més recents respecte a la meta-anàlisi publicada el 2001 sigui conseqüència de diferents factors. D'una banda, i en comparació amb els estudis de base poblacional, Eaden va incloure en la meta-anàlisi principalment estudis procedents de centres de referència per a MII, amb el biaix potencial d'incloure pacients amb malalties més agressives (amb una activitat més greu i extensa) i, per tant, de sobreestimar el risc real d'aquesta complicació a la CU. D'altra banda, possiblement un millor control de la malaltia (amb un increment de l'ús del tractament de manteniment), l'ús de fàrmacs amb potencial efecte protector sobre el desenvolupament del CCR, els canvis en l'objectiu terapèutic i una la implementació universal dels programes de vigilància endoscòpica (PVE) hagin jugat un paper important en la disminució del risc de CCR a la CU⁸¹.

Més recentment s'han publicat tres meta-anàlisis més sobre el risc de CCR a la CU en les que es continua descrivint una tendència cap a la disminució del risc d'aquesta complicació⁸²⁻⁸⁴. A més, en dues d'aquestes meta-anàlisis, quan s'avaluen per separat els estudis poblacionals i aquells procedents de centres de referència⁸³ o tots els estudis de manera global⁸⁹, el risc de CCR sembla ser més baix en els primers^{83,84} (Taula 4). D'altra banda, en la meta-anàlisi publicada recentment per Castaño-Milla i col·laboradors, s'ha observat una disminució progressiva en la incidència del CCR a la CU en els estudis publicats més recentment (entre el 2010-2013, incidència de 1,21 casos per 1.000 habitants any) respecte als estudis publicats inicialment (sobre la dècada dels 50, incidència de 4,29 casos per 1.000 habitants any)⁸⁴.

Existeixen poques dades respecte al risc de CCR a la CU en l'àrea mediterrània o del Sud d'Europa, tot i que semblen indicar un risc menor de presentar aquesta complicació. En un estudi publicat al 2000, realitzat a Itàlia i de base poblacional, la taxa d'incidència del CCR a la CU va ser de 1,79 (0,85-3,28) sobre un total de 689 pacients⁸⁵, mentre que en un altre estudi realitzat a Turquia que va incloure 275 pacients la prevalença del CCR a la CU va ser del 1,1%⁸⁶. A Espanya, Khorrami i col·laboradors, en un estudi prospectiu observacional de 10 anys de seguiment i que va incloure 39 pacients amb CU, no van trobar cap cas de CCR⁸⁷.

----- Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa -----

Taula 4. Meta-anàlisis i revisions sistemàtiques del risc de càncer colorectal a la colitis ulcerosa.

	Tipus d'estudi	N	(interval de confiança 95%)
Eaden 2001 ⁷⁵	Meta-anàlisi	54.478	3,7 (3,2-4,2)*
Jess 2012 ⁸²	Meta-anàlisi	10.385 (estudis poblacionals)	2,4 (2,1-2,73)#
Lutgens 2013 ⁸³	Meta-anàlisi	Estudis centres terciaris: 1.585 Estudis poblacionals: 8.964	8,3 (5,9-10,7)# 1,7 (1,03-2,4)#
Castaño-Milla 2014 ⁸⁴	Revisió sistemàtica i meta-anàlisi	Global: 181.923 Estudis poblacionals: 67.141	1,58 (1,39-1,76)# 1,24 (1,01-1,47)#

*prevalença global

#incidència estandaritzada

Displàsia i CCR

Definició

La displàsia es defineix com la proliferació neoplàsica epitelial confinada a la membrana basal, sense sobrepassar-la, i sense invasió de la *lamina propria*, i és considerada el millor marcador d'increment del risc de CCR a la MII, de tal manera que es troba present en més dels 75-90% de casos de CCR a la MII⁸⁸.

La classificació actual de la displàsia va ser proposada per Riddell i cols. al 1983⁸⁹ i posteriorment modificada en el consens de Viena al 1998⁵⁶. Així doncs, la classificació general actual de la displàsia/neoplàsia epitelial gastrointestinal inclou 5 categories: 1) negatiu per a displàsia/neoplàsia; 2) displàsia/neoplàsia indefinida (DI); 3) displàsia/neoplàsia de baix grau no invasiva (DBG); 4) displàsia/neoplàsia d'alt grau (DAG), dividida en adenoma/displàsia d'alt grau, carcinoma no invasiu (carcinoma *in situ*) i sospita de carcinoma invasiu; 5) neoplàsia invasiva, dividida en carcinoma intramucós i carcinoma submucós o més invasiu⁹⁰.

Fisiopatologia del CCR a la MII

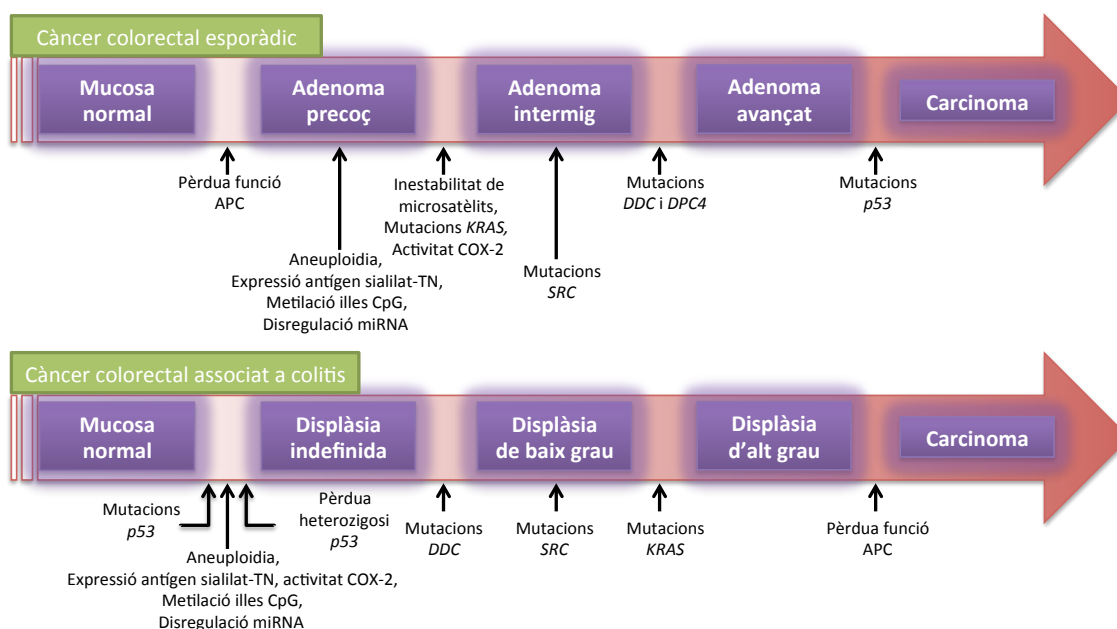
A la MII, la inflamació crònica sembla ser el mecanisme patogènic subjacent del CCR, havent-se descrit l'activació de gens pro-carcinogènics i la silenciació de les vies de supressió tumoral produïdes per un dany en l'ADN, induït per un estrès

----- Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa -----

oxidatiu que pot estar iniciat per la inflamació de la mucosa. S'ha observat també que la inflamació crònica de la mucosa comporta una càrrega d'alteracions moleculars associades al càncer abans de que es pugui identificar cap canvi displàstic en la mateixa, i que aquests canvis es produïrien de manera multifocal i de forma diferent al CCR esporàdic^{69,91}.

La fisiopatologia del CCR associat a CU comparteix moltes alteracions genòmiques amb la del CCR esporàdic, si bé el moment i la seqüència de les mateixes sembla que esdevenen de manera diferent^{69,91}. Per exemple, en el CCR esporàdic es produeix en primer lloc una pèrdua de la funció del gen APC, mentre que aquesta alteració sembla que té lloc en etapes més avançades en el CCR associat a la CU. De manera contrària, les mutacions en el gen p53 ocorren de manera precoç en el cas del CCR associat a CU, mentre que en el CCR esporàdic tenen lloc en etapes més avançades⁶⁹. La Figura 1 resumeix les alteracions que tenen lloc a la patogènesi del CCR esporàdic i associat a CU.

Figura 1. Fisiopatologia del càncer colorectal esporàdic i del càncer colorrectal associat a colitis ulcerosa.



APC, gen *adenomatous polyposis coli* o poliposis adenomatosa del colon; DDC, gen *deleted in colorectal cancer* o gen eliminat del CCR; DPC4, gen *deleted in pancreatic cancer locus 4* o gen eliminat del càncer pancreàtic loci 4; KRAS, oncogen *Kristen rato sarcoma viral*; miRNA, microRNA; SRC, proto-oncogen tirosin-protein quinasa.

Tot i el que s'ha comentat anteriorment, cal tenir present que no sempre es produeix la progressió de DBG a DAG abans de desenvolupar-se el càncer en la

fisiopatologia del CCR associat a CU, doncs el CCR també pot desenvolupar-se en pacients sense història prèvia de displàsia⁸⁸. De fet, s'ha descrit un tipus de CCR associat a la MII, l'adenocarcinoma de baix grau túbulo-glandular, que sembla que podria desenvolupar-se directament des de la DBG i que podria justificar fins a un 11% dels casos de CCR a la MII⁹². En aquest sentit, és conegut que existeix una gran variabilitat inter-observador en el moment d'interpretar la displàsia en les biòpsies de la mucosa, pel que sempre s'aconsella la revisió de cada cas de diagnòstic de qualsevol tipus de displàsia per un patòleg expert^{81,87}. A més, s'aconsella fer el cribratge de displàsia en fases de remissió de la malaltia, doncs en presència d'inflamació l'atípia reactiva es pot confondre amb la displàsia real^{3,81}.

Classificació macroscòpica de la displàsia

El diagnòstic de la displàsia en la CU es fonamenta en la presa de biòpsies mitjançant colonoscòpia. Els avenços tecnològics que s'han donat en les darreres dècades en el món de l'endoscòpia digestiva han impactat profundament en la qualitat de la visualització de la mucosa i també en les noves alternatives tècniques endoscòpiques per a identificar canvis mucosos que abans era impossible de percebre amb els colonoscopis de llum blanca. Conseqüentment, la classificació macroscòpica de la displàsia associada a CU ha sofert diferents canvis en els darrers anys. De manera resumida, la displàsia a la MII es divideix en *displàsia plana o invisible* quan no es pot identificar endoscòpicament i es detecta en biòpsies realitzades a l'atzar, i *displàsia visible o elevada* quan és endoscòpicament visible⁸¹. Fins fa poc, la displàsia visible o elevada s'havia classificat en: (a) displàsia que mimetitzava lesions polipoides/adenomatoses, tanmateix diferenciades en displàsia tipus adenoma o "adenoma-like dysplasia" quan aquesta es localitzava en la superfície de mucosa afectada per inflamació, i adenoma esporàdic quan aquesta es localitzava en àrees de mucosa no afectades per inflamació; i (b) displàsia de creixement groller (amb aparença en plaques, masses mal definides, estenosis), definida com "non-adenoma-like dysplasia" o displàsia associada a lesió/massa (DALM)^{88,92,93}. Recentment, però, un document de consens ha proposat una nova terminologia en un intent d'establir una classificació més uniforme de les troballes endoscòpiques en el cribratge de displàsia i CCR a la MII: s'ha suggerit que les lesions displàstiques s'haurien de classificar en *displàsia tipus*

polipoide i *displàsia no polipoide*, independentment de la seva localització respecte l'afectació de la mucosa inflamada i *displàsia invisible* quan aquesta sigui identificada en biòpsies sobre la mucosa del còlon realitzades a l'atzar⁹⁴.

Història natural de la displàsia plana/invisible.

És difícil conèixer amb exactitud quina és la història natural de la displàsia invisible a la CU, doncs la majoria d'estudis que han avaluat l'evolució de la displàsia no distingeixen entre displàsia plana/invisible o displàsia elevada. Per altra banda, el canvi tecnològic ja esmentat fa que el tipus d'aparells i inclús de tècniques endoscòpiques emprades (cromoendoscòpia òptica i virtual) en l'actualitat —a més de la nomenclatura de la displàsia—, ja no siguin les mateixes que les que es van utilitzar en la majoria d'estudis publicats en referència a la història natural de la displàsia en la CU, la qual cosa fa que els resultats no siguin clarament extrapolables a la pràctica clínica actual.

Respecte a la DAG invisible, una revisió publicada fa més de 20 anys mostrava un risc de presentar CCR a la peça quirúrgica de fins a un 42% quan la indicació de la colectomia era la troballa de DAG, mentre que el risc de presentar CCR durant el seguiment endoscòpic posterior al diagnòstic de DAG era d'un 32%⁹⁵. En un estudi posterior, prospectiu, de seguiment endoscòpic a 30 anys i realitzat sobre pacients amb CU extensa i de llarga evolució, aquests percentatges eren del 45% i 27% respectivament⁸⁰. En l'actualització d'aquest darrer estudi, a 40 anys de seguiment, els percentatges van ser del 55% i 21% respectivament. A més, la recurrència de la DAG durant el seguiment endoscòpic va ser del 84%⁹⁶. En base a aquestes dades, s'aconsella realitzar colectomia en aquells pacients amb troballa de DAG invisible.

La història natural de la DBG no està tan ben establerta, en part a causa de la heterogeneïtat que existeix entre els estudis que han avaluat la evolució de la DBG en els pacients amb MII (distinció entre diferents morfologies de displàsia, metodologia de seguiment endoscòpic,...)⁸¹. El risc de CCR concomitant en cas de diagnòstic de DBG, tot i que sembla que és menor respecte al risc presentat en cas de DAG, s'ha estimat entre 0% i 28%⁹⁵⁻⁹⁹, i del 37% per DAG o CCR, és a dir, el que s'anomena neoplàsia avançada (NA)⁹⁷. En una meta-anàlisi publicada el 2007 es va

----- Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa -----

descriure un risc de desenvolupar CCR i NA de fins a 9 i 12 vegades, respectivament, un cop diagnosticada la DBG⁹⁸. A més, el risc de progressió de DBG a NA s'ha estimat entre 0.5% i 54% en estudis publicats fa més de 10 anys^{95,97}, mentre que a una cohort hospitalària prospectiva recent sobre seguiment endoscòpic en pacients amb CU extensa de llarga evolució va ser del 32,4%⁹⁷. Finalment, una segona i darrera meta-anàlisi ha avaluat tant la incidència com la prevalença del CCR i la NA en pacients amb diagnòstic de DBG a la CU¹⁰⁵. En 14 estudis que inclouen un total de 671 casos de DBG, es va observar una taxa d'incidència anual de CCR i NA del 0,8% i 1,8% respectivament¹⁰⁰, inferior a les 1,4% i 3,0% respectivament observades a la meta-anàlisi de Thomas i col·laboradors⁹⁸. Aquest descens en la incidència podria explicar-se, segons els autors, per diversos motius. Primer, per un hipotètic maneig optimitzat de la malaltia en els estudis més recents que comportés un millor control de la inflamació de la mucosa i, per tant, un menor risc de progressió de la DBG cap a neoplàsies més avançades. En segon lloc, per un diagnòstic millorat de la DBG secundari a la implementació generalitzada de programes de vigilància endoscòpica i de les tècniques de diagnòstic endoscòpic, que podrien comportar un major diagnòstic de formes menys agressives de DBG, amb menor potencial de progressió cap a NA¹⁰⁰. És interessant remarcar que es va analitzar per separat la taxa d'incidència anual de progressió a NA en funció de la morfologia de la DBG, la qual va ser del 6,1% per a la displàsia invisible i de l'1% per a la displàsia visible. A més, el risc de progressió a NA també fou diferent en funció de l'experiència del patòleg que hagués fet el diagnòstic de la DBG, sent significativament més alt en el cas que aquest hagués estat realitzat per un patòleg expert (1,5% vs. 0,2% en cas de diagnòstic per patòleg no expert, $P=0,006$)¹⁰⁰. D'altra banda, el risc de lesions avançades sincròniques va ser avaluat en un total de 450 DBG procedents de 12 cohorts quirúrgiques. En aquestes, el risc de NA i CCR sincrònic a la peça quirúrgica va ser del 30% i 17% respectivament, sent més alt el risc en aquells estudis publicats abans del 2000 en comparació amb els estudis publicats posteriorment (33% vs. 11% respectivament, $P=0,04$)¹⁰⁰. En aquest mateix estudi es van avaluar factors de risc per a la progressió de DBG cap a NA, identificant-se'n la co-existència de CEP, la DBG invisible, la DBG multifocal i la localització proximal a l'angle esplènic de la DBG¹⁰⁰.

Respecte a la rellevància de la focalitat de la DBG, existeixen dades contradictòries respecte la importància en el risc de progressió cap a NA quan la troballa de la DBG és uni o multifocal. Clàssicament s'ha considerat que aquest risc era major en el cas de troballa de DBG multifocal⁸¹. Tot i que això no es va poder demostrar en un estudi publicat ja fa més de 10 anys¹⁰¹, en la meta-anàlisi comentada anteriorment¹⁰⁰ la presència de DBG multifocal va ser un factor de risc per a progressió cap a NA.

Finalment, la DI també presenta risc de progressió a neoplàsia més avançada, tot i que, per les dificultats en el seu diagnòstic, aquest no ha estat ben avaluat¹⁰². Quan la DI es diagnostica en una colonoscòpia inicial, el risc de progressió a NA ha estat descrit d'entre un 13%-18%^{25,95}, mentre que si aquesta és diagnosticada durant una colonoscòpia de seguiment, el risc de progressió cap a DBG, DAG o CCR ha estat descrit del 51% i del 24% per al CCR⁹⁶.

En resum, l'evidència existent respecte a la història natural de la DAG invisible recolzaria la decisió d'indicar colectomia per l'elevat risc de CCR sincrònic o incident, mentre que pel que fa a la DBG (i la DI), les dades de les que es disposa actualment no semblen prou concloents com per a aconsellar d'entrada la colectomia, i per tant la decisió de realitzar una intervenció quirúrgica o seguiment endoscòpic haurà de ser individualitzada.

Factors de risc associats a la displàsia i el CCR a la CU

D'entre els múltiples factors que s'han associat a un increment del risc de desenvolupar CCR a la CU, els que sembla que tenen una major importància són, d'una banda els factors de risc inherents de la CU com l'extensió i el temps d'evolució de la malaltia i el grau d'inflamació histològica, i d'altra banda l'existència d'antecedents familiars de CCR i la co-existència de colangitis esclerosant primària (CEP)^{69,71,103-108}. L'extensió de la malaltia és un dels factors de risc més importants per al desenvolupament de CCR a la CU, essent més elevat en cas d'afectació extensa del còlon i igual que el de la població general quan l'afectació es troba limitada al recte^{69,103,104}. El risc acumulat de presentar CCR

----- Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa -----

s'incrementa amb el temps d'evolució de la malaltia, tot i que —si bé a la meta-anàlisi d'Eaden ho feia d'una manera exponencial⁷¹—, estudis poblacionals més recents mostren que aquest increment del risc de CCR en la CU, malgrat ser superior, no sembla gaire més marcat que el de la població general¹⁰⁹.

El grau d'inflamació histològica s'ha descrit com un factor de risc fonamental en el desenvolupament de la neoplàsia colorectal (NCR, definit com la presència de displàsia de qualsevol grau i/o CCR, NCR). En un estudi recent realitzat en pacients amb CU amb i sense lesions neoplàsiques, l'increment en el grau d'inflamació histològica es va associar a un increment en el risc de desenvolupar NCR, i el grau d'inflamació histològica també va ser significativament superior en els pacients que van desenvolupar NCR¹⁰⁸. Un altre estudi va mostrar, en una cohort de pacients amb CU en els que es van analitzar les biòpsies realitzades en el cribratge de displàsia i CCR, que el grau d'inflamació histològica es va relacionar significativament amb el risc de desenvolupar també displàsia i CCR¹¹⁰. Aquest aspecte pot ser d'una importància cabdal a l'hora de justificar el paper que juguen els diferents fàrmacs que s'utilitzen en el maneig de la CU, doncs aquests per diferents mecanismes, tal i com s'explica més endavant, tenen efecte antiinflamatori que podria explicar el seu potencial paper com a preventiu en el desenvolupament de la NCR en aquests pacients. A la Taula 5 es resumeixen aquests i d'altres factors de risc associats al desenvolupament del CCR a la CU.

Existeix certa controvèrsia respecte a la influència d'altres factors sobre el desenvolupament del CCR a la CU. L'edat al diagnòstic de la malaltia s'havia considerat clàssicament com un factor de risc per al desenvolupament d'aquesta complicació^{75,103}, tot i que estudis més recents no han confirmat aquesta associació⁸⁰. És possible que altres factors que són més característics de la CU diagnosticada en edats primerenques, com una afectació més extensa, així com una potencial major durada de la malaltia tinguin un pes real més important en el risc de desenvolupar CCR en aquest subgrup de pacients^{72,83}.

----- Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa -----

Taula 5. Factors demogràfics i clínics associats al risc de càncer colorectal a la colitis ulcerosa.

Factor de risc	Impacte sobre el risc de càncer colorrectal
Extensió ^{69,103}	CU extensa: SIR 14,8 (IC 95%: 11,4 - 18,9) CU distal: SIR 2,8 (IC 95%: 1,6 - 4,4) No increment del risc a la proctitis ulcerosa
Temps d'evolució ⁷⁵	10 anys: 1,6% 20 anys: 8,3% 30 anys: 18,4%
Colangitis esclerosant primària ^{105,111}	OR 4,79 (IC 95%: 3,58 - 6,41) (risc mantingut post-transplantament hepàtic)
Història familiar CCR ¹⁰⁶	General: RR 2,5 (IC 95%: 1,4 - 4,4) Familiar primer grau < 50 anys: RR 9,2 (IC 95%: 3,7 - 23)
Inflamació mucosa ^{107,108}	CCR OR 4,7 (IC 95%: 2,1 - 10,5) NCR OR 3,7 (IC 95%: 1,7 - 7,9)
Aparença endoscòpica ¹¹²	Pòlips post-inflamatoris: OR 2,29 (IC 95%: 1,28 - 4,11) Estenosis: OR 4,62 (IC 95%: 1,03 - 20,8)
Edat jove al diagnòstic ^{75,79,109}	Eaden ⁷⁵ (probabilitat acumulada CCR als 10,20,30 anys) - Nens: 5,5%, 10,8%, 15% - Adults: 3%, 5,9%, 8,7% Jess ¹⁰⁹ (RR versus població general) - 0-19 anys: 43,8 (27,2-70,7) - 40-59 anys: 1,15 (0,93-1,41)
Progressió de la malaltia ¹¹³	CU estable vs CU amb progressió proximal: (6.3% versus 0%; p<0,005)

CCR: càncer colorectal, CU, colitis ulcerosa; IC, interval de confiança; NCR, neoplàsia colorectal; OR, odds ratio; RR, risc relatiu; SIR, incidència estandarditzada.

Els PVE en la MII de còlon de llarga evolució tenen com a objectiu identificar la displàsia en estadis precoços, tractar-la i reduir la morbiditat i mortalitat pel CCR^{81,88}. Si bé no existeix una clara evidència de que aquests programes incrementin la supervivència en els pacients amb CU, s'ha especulat amb què permetrien detectar càncers en estadis més precoços i d'aquesta manera millorar-ne el pronòstic¹¹⁴. Dades més recents assenyalen, però, que la realització de colonoscòpies recents podria reduir el risc de CCR i la mortalitat per CCR en els pacients amb MII de còlon¹¹⁵, i un estudi holandès va mostrar una millor supervivència en aquells pacients amb MII i CCR en els que s'havia realitzat vigilància endoscòpica prèviament al diagnòstic de la neoplàsia¹¹⁶.

Finalment, la influència dels fàrmacs envers el risc de desenvolupar displàsia i/o CCR a la MII és motiu de debat des de fa alguns anys⁸¹. Respecte als aminosalicilats, una primera meta-anàlisi publicada fa més de deu anys assenyalava que el seu ús

s'associava a un menor risc de desenvolupar CCR i CCR o displàsia, però no displàsia de manera aïllada¹¹⁷. Posteriorment, altres estudis de base poblacional no van aconseguir demostrar un benefici en el consum d'aquests fàrmacs respecte la prevenció del CCR i la NCR¹¹⁸, i una nova meta-anàlisi publicada el 2012 realitzada sobre estudis poblacionals no va demostrar tampoc un benefici en l'ús dels aminosalicilats en la prevenció d'aquestes complicacions¹¹⁹. Més tard, dues noves meta-anàlisis publicades el 2014¹²⁰ i 2015¹²¹ sí que han demostrat un efecte protector d'aquests fàrmacs respecte al desenvolupament de la NCR, un d'ells assenyalant aquest efecte quimioprolifèctic només per la mesalazina¹²¹. La Taula 6 resumeix les principals troballes d'aquestes meta-anàlisis. L'evidència actual és, doncs, conflictiva, si bé sembla que l'ús dels aminosalicilats en la CU podria tenir un efecte beneficiós en la prevenció de la displàsia i el CCR⁸¹. El mecanisme pel qual aquests fàrmacs produïrien aquest efecte beneficiós no està del tot establert i és possible que al marge del seu efecte anti-inflamatori, les seves accions intrínseques podrien tenir també un efecte anti-neoplàsic: promouen la detenció del cicle cel·lular per augmentar l'estabilitat del genoma i la replicació de l'ADN interferint amb els factors de creixement tumoral TGF- β , el factor de necrosis tumoral TNF- α , la via del factor nuclear potenciador de les cadenes κ B i la via de senyalització Wnt/ β -catenina; inhibeixen la lipooxigenasa i la ciclooxigenasa-2 regulant la angiogènesi via síntesis de prostaglandines; redueixen la inestabilitat dels microsatèl·lits i l'estrès oxidatiu de l'ADN eliminant els radicals lliures i les espècies reactives d'oxigen i nitrogen (actuant com a *scavengers*) i, finalment, indueixen l'expressió del receptor de peroxisoma-proliferador-activat gamma, un potent supressor de tumors que interfereix amb l'activitat de la Wnt/ β -catenina per a prevenir el CCR¹²².

Respecte als immunosupressors tiopurínics, les dades de les que es disposa respecte són també conflictives^{108,123-125}. Dues meta-anàlisis de recent publicació també mostren dades contradictòries. Gong i col·laboradors¹²⁶ van publicar una meta-anàlisi realitzada sobre 19 estudis i en els que si bé es va trobar un benefici de l'ús dels immunosupressors respecte el desenvolupament de NCR (RR 0,71; IC 95% 0,54-0,94). Aquest benefici no es va observar en el desenvolupament de CCR (RR 0,70; IC 95% 0,46-1,09). Pocs mesos després, Jess i col·laboradors¹²⁷ van publicar una nova meta-anàlisi en la que es van incloure 15 estudis i no es va

----- Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa -----

observar cap benefici en l'ús d'aquests fàrmacs sobre el desenvolupament ni de la NCR ni del CCR (OR 0,87; IC 0,71-1,06 i OR 0,90; IC 95% 0,72-1,12, respectivament). Així doncs, tot i el potencial efecte protector d'aquests fàrmacs en el desenvolupament del CCR mitjançant el seu efecte anti-inflamatori, no queda clar que es pugui aconsellar el seu ús de manera generalitzada amb aquesta finalitat⁸¹.

Taula 6. Meta-anàlisis sobre l'efecte dels salicilats en el càncer colorrectal i la displàsia a la malaltia inflamatòria intestinal.

	Nombre estudis	N	NCR	Població	Risc (IC 95%)
Velayos ¹¹⁷	9	1.932	474 (334 CCR)	CU	CCR: OR 0,51 (0,37 - 0,69) NCR: OR 0,51 (0,38 - 0,69)
Nguyen ¹¹⁹	4	2.785 (cas/control)	608 (588 CCR)	CU/MC	OR 0,95 (0,66 - 1,38)
Zhao ¹²⁰	17	20.193	1.508 (75% CCR)	CU	OR 0,63 (0,48 - 0,64)
O'Connor ¹²¹	8	867	867 (724 CCR)	CU/MC	OR 0,6 (0,4 - 0,9)*

CCR, càncer colorectal; CU, colitis ulcerosa; IC, interval de confiança; MC, malaltia de Crohn; NCR, neoplàsia colorectal; OR, odds ratio.

*: mesalazina.

4.3 Displàsia visible a la colitis ulcerosa: un concepte canviant.

Definició

Com ja s'ha comentat prèviament, la displàsia a la MII es classifica segons la seva visibilitat en l'avaluació endoscòpica en displàsia plana o invisible (detectada en biòpsies a l'atzar) i displàsia visible o elevada⁸¹.

La displàsia visible o elevada ha sofert molts canvis en la seva definició. Fins els anys 90, les lesions displàstiques a la MII eren referides com a displàsia de baix o alt grau, displàsia associada a lesió o massa (DALM) i CCR invasiu, sense més distinció en la seva morfologia o localització en el còlon respecte la mucosa inflamada¹²⁸. A partir dels anys 90 es féu la distinció entre les neoplàsies associades a la colitis i les neoplàsies esporàdiques, diferenciant els adenomes

esporàdics (apareguts en mucosa “no-colítica”) de la resta de lesions displàstiques visibles localitzades a àrees de mucosa amb colitis¹²⁸. Més endavant es va començar a diferenciar la displàsia associada a colitis segons la seva morfologia en lesions mal definides o DALM tipus no adenoma, i lesions que s’assemblaven als adenomes esporàdics i que es van definir com a DALM tipus adenoma, displàsia tipus adenoma o “adenoma-like dysplasia, ALD”^{88,92,94,129,130}. De fet, en el darrer document de consens de l’European Crohn’s and Colitis Organisation sobre el maneig de la CU, no s’aprecien grans canvis respecte a aquesta darrera classificació morfològica, i es distingeixen les lesions visibles amb displàsia en la mucosa inflamada segons la seva aparença endoscòpica en aquelles que són similar als adenomes esporàdics (“adenoma-like”) de les lesions visibles amb displàsia que no s’assemblen a un adenoma (“non-adenoma-like”), que són definides amb l’anterior terme DALM, tot plegat diferenciant-les dels adenomes esporàdics⁸¹. El darrer document de consens internacional publicat el 2015 amb la intenció d’unificar la descripció de les troballes endoscòpiques en la vigilància de la MII⁹⁴ proposa abandonar les definicions anteriorment comentades i adoptar-ne de noves basades en la classificació de París, classificació endoscòpica de les lesions superficials del tracte gastrointestinal proposat per un grup internacional d’endoscopistes, cirurgians i anatomopatòlegs¹³¹ (Taula 7). En qualsevol cas, aquesta classificació és bàsicament morfològica i no fa referència a la naturalesa de les lesions respecte a si són originades en àrees de mucosa amb colitis o no. En aquest sentit, com s’ha explicat prèviament, la fisiopatologia entre ambdós tipus de lesions comparteix mecanismes però els esdeveniments es presenten en un ordre diferent⁶⁹.

En resum, malgrat que presenten una fisiopatologia diferent, a la CU les lesions displàstiques amb aspecte endoscòpic d’adenoma han de considerar-se en conjunt com a adenomes, especialment en quant a les implicacions terapèutiques, independentment de la seva localització respecte a la mucosa inflamada. Les implicacions pronòstiques probablement encara són poc estudiades.

----- Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa -----

Taula 7. Nova terminologia proposada per a documentar les troballes en les colonoscòpies de vigilància endoscòpica a la malaltia inflamatòria intestinal, adaptat de Laine i cols.⁹⁴

Terme	Definició
Displàsia visible <u>Polipoide</u> -Pediculada -Sèsil <u>No polipoide</u> -Superficial elevada -Plana -Deprimida <u>Descripció general</u> -Ulcerada -Marges distingibles -Marges indistingibles	Displàsia identificada en biòpsies dirigides sobre una lesió visible endoscòpicament. <i>Lesió que protrueix des de la mucosa a la llum del colon $\geq 2,5$ mm</i> -Lesió unida a la mucosa per una tija -Lesió no unida a la mucosa per una tija: tota la base està en contigüïtat amb la mucosa <i>Lesió amb una protrusió petita ($< 2,5$ mm) o sense protrusió sobre la mucosa</i> -Lesió amb protrusió però $< 2,5$ mm sobre la llum -Lesió sense protrusió sobre la mucosa -Lesió amb almenys una part de la mateixa amb depressió per sota del nivell de la mucosa -Presència d'ulceració a dins de la lesió (base amb depressió d'aspecte fibrinoide) -Els marges de la lesió són discrets i es poden distingir de la mucosa circumdant -Els marges de la lesió no són discrets i no es poden distingir de la mucosa circumdant
Displàsia no visible	Displàsia identificada en biòpsies no dirigides de la mucosa sense una lesió visible.

Epidemiologia

S'estima que la prevalença d'adenomes en la població general de més de 50 anys en els Estats Units és d'entre 20% a 53%¹³². Estudis recents europeus, però assenyalen una prevalença menor. Així doncs, en una cohort prospectiva austríaca de colonoscòpies realitzades en individus de més de 30 anys (amb un total de 44.350 participants), es va constatar una prevalença d'adenomes del 19,8% en la població de més de 40 anys (44.032 participants), sent de fins el 20,1% en els individus de més de 50 anys (42.720 participants)¹³³. En un altre estudi prospectiu espanyol, realitzat sobre individus asimptomàtics d'entre 50 i 69 anys convidats a un programa de detecció precoç de CCR, la prevalença d'adenomes en un total de 5.059 pacients a qui es va practicar una colonoscòpia va ser del 32%¹³⁴.

Existeixen poques dades sobre l'epidemiologia dels adenomes colorectals a la CU (incloent-hi els adenomes esporàdics i els adenomes associats a colitis). Diferents estudis apunten a una prevalença d'entre un 3,2%-7,5% d'aquestes lesions, tot i que existeixen diferències notables en el disseny (sèries de casos, casos-control,...), tipus de pacients inclosos (cohorts seleccionades o no per temps d'evolució o extensió de la malaltia), i la edat dels pacients inclosos (Taula 8)^{80,135-140}.

----- Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa -----

Taula 8. Prevalença de adenomes colorectals a la malaltia inflamatòria intestinal – colitis ulcerosa.

	País	Tipus estudi	Població a estudi	N	Prevalença d'adenomes colorectals
Suzuki 1998 ¹³⁵	Japó	Cohort hospitalària	Sense límit d'edat Qualsevol extensió	346	3,2%
Rubin 1999 ¹³⁶	Estats Units	Cohort hospitalària	Sense límit d'edat CU extensa, > 8 anys evolució	684 (600 CU)	7,5%
Kitiyakara 2004 ¹³⁷	Regne Unit	Cas-Control	Sense límit d'edat Qualsevol extensió	150-205	4% vs. 11,7% (p < 0,01)
Dixon 2006 ¹³⁸	Regne Unit	Cas-Control	55-64 anys Qualsevol extensió (sigmoidoscòpia o colonoscòpia)	106 MII-749 (80 CU)	2,8% vs. 8,9% (p = 0,03)
Rutter 2006 ⁸⁰	Regne Unit	Cohort hospitalària prospectiva	Sense límit d'edat CU extensa, > 8 anys evolució	600	5,3%
Loffeld 2009 ¹³⁹	Holanda	Cohort hospitalària	Sense límit d'edat Qualsevol extensió	1029 MII (670 CU)	4,5%
Ben-Horin 2016 ¹⁴⁰	Israel	Cas-Control	> 50 anys Qualsevol extensió	206-624	6,3% vs. 25,9% (p < 0,001)

CU, colitis ulcerosa; MII, malaltia inflamatòria intestinal.

Aquesta prevalença sembla que és menor a la descrita tant en la població general de manera global¹³²⁻¹³⁴ com en els estudis cas-control que van comparar la prevalença d'aquestes lesions amb un grup de pacients control sense MII^{137,138,140}.

Història natural

La presència d'una lesió sobrelevada, mal definida, endoscòpicament no resecable, amb presència de displàsia (el que es coneixia com DALM no adenoma) comporta un risc de CCR associat (sincrònic o metacrònic) d'entre el 38%-83%, pel que davant d'aquesta troballa s'havia aconsellat sempre la indicació de colectomia¹³⁰.

En el cas de les lesions displàstiques visibles amb morfologia d'adenoma, la descripció de la història natural de les mateixes ha variat en els darrers anys. Si bé estudis publicats fa més de 30 anys suggerien una elevada associació amb CCR, aquests estudis no distingien entre les diferents morfologies de la displàsia sobrelevada, pel que el risc real de CCR semblava sobreestimat^{141,142}. En estudis publicats posteriorment en sèries amb un número limitat de pacients, on ja es feia distinció entre la displàsia tipus adenoma-like i les lesions DALM no adenoma, es descriu un bon pronòstic amb el maneig conservador de les primeres, assenyalant

que la resecció endoscòpica (a l'igual que amb els adenomes esporàdics) podria ser una bona alternativa en termes de pronòstic a llarg termini per a aquestes lesions¹⁴³⁻¹⁴⁸. En un altre estudi es va comparar l'evolució del maneig conservador en pacients amb CU i displàsia adenoma-like (24), pacients amb CU i adenomes esporàdics (10) i pacients sense CU i amb adenomes esporàdics (49). Amb un temps de seguiment mitjà de 42, 41 i 37 mesos respectivament, no s'observaren diferències en la taxa d'aparició de lesions metacròniques entre els tres grups de pacients, i sense cap cas de CCR en el seguiment¹⁴⁶, resultats que es van reproduir en un estudi posterior de disseny similar¹⁴⁷. En l'actualització de la cohort prospectiva hospitalària de seguiment endoscòpic d'un prestigiós centre de referència anglès pel maneig de la CU, es van diagnosticar un total de 76 adenomes en un total de 1375 pacients amb CU extensa de més de 8 anys d'evolució sense identificar diferències significatives respecte al risc de CCR posterior a la seva resecció segons la localització dels mateixos (5,4% sobre mucosa sana vs. 2,6% sobre mucosa colítica, $P=0,44$)⁹⁶. Un altre estudi va comparar la evolució d'un grup de pacients amb CU i lesions tipus adenoma, independentment de la seva localització, en funció del maneig de les mateixes¹⁴⁸. Així, després d'un temps mig de seguiment de 6 anys, un 2,3% dels pacients amb resecció endoscòpica d'aquestes lesions va desenvolupar CCR enfront un 16,7% dels pacients en els que no es va realitzar tractament endoscòpic ($P<0,05$)¹⁴⁸. Més recentment, una meta-anàlisi va avaluar el pronòstic en pacients amb MII (majoritàriament pacients amb CU) amb lesions displàstiques tipus adenoma independentment de la seva localització respecte la mucosa inflamada (és a dir, tant displàsia adenoma-like com adenomes esporàdics)¹⁴⁹. Es va incloure un total de 10 estudis i 376 pacients amb lesions displàstiques adenoma-like i adenomes esporàdics i amb un temps mig de seguiment de 54,4 mesos. La incidència agrupada per al desenvolupament de CCR i NA va ser de 5,3 pacients-any de seguiment (IC 95% 2,7-10,1) i de 7 pacients-any de seguiment (IC 95% 4,0-12,4), respectivament¹⁴⁹. Finalment, un estudi holandès que va comparar un grup de pacients amb MII de còlon i lesions adenomatoses (110) enfront un grup de pacients amb MII de còlon sense lesions adenomatoses (123) i un grup de pacient sense MII amb adenomes (179) va descriure, en un temps mitjà de seguiment de 88 mesos, un risc acumulat a 5 anys de desenvolupar NA de 11%, 3% i 5 %, respectivament¹⁵⁰.

----- Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa -----

Totes aquestes dades posen de manifest que, d'una banda, les lesions visibles amb aspecte adenomatós poden ser abordades de la mateixa manera (resecció endoscòpica) independentment de la seva localització respecte la mucosa inflamada, sense que s'hagi demostrat diferències significatives en quan al pronòstic a llarg termini respecte al risc de desenvolupar NA o CCR comparant lesions displàstiques adenoma-like amb adenomes esporàdics. D'altra banda, aquests pacients tenen risc de desenvolupar NA i CCR, pel que cal un seguiment estricte posterior al maneig d'aquestes lesions.

5. HIPÒTESI

----- Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa -----

----- Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa -----

Les hipòtesis de les quals vam partir per a la realització de la present tesi doctoral van ser les següents:

1. La incidència del CCR i la neoplàsia avançada (displàsia d'alt grau i càncer colorectal) a la colitis ulcerosa, així com la incidència de la displàsia elevada, podria ser menor en el nostre medi respecte la descrita en d'altres àrees.
2. Els factors de risc descrits a la literatura per al desenvolupament del càncer colorectal i la neoplàsia avançada, així com la de la displàsia elevada, poden tenir diferent impacte en el nostre medi.

----- Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa -----

6. OBJECTIUS

----- Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa -----

OBJECTIU PRINCIPAL

1. L'objectiu principal dels estudis que conformen aquesta tesi doctoral va ser avaluar la incidència de la displàsia i del CCR i de la displàsia elevada (entesa com a adenomes colorectals) en els pacients amb colitis ulcerosa en el nostre medi.

OBJECTIUS SECUNDARIS

1. Avaluar la influència dels diferents factors epidemiològics, les característiques intrínseques de la malaltia (colitis ulcerosa) i els diferents tractaments farmacològics (mesalazina, fàrmacs tiopurínics -azatioprina i mercaptopurina- i fàrmacs biològics -anti-TNF α -) en el risc de desenvolupar aquestes neoplàsies en els pacients amb colitis ulcerosa, de tal manera que això permeti un major coneixement de la naturalesa i dels potencials factors que poden influir en el risc de presentar aquesta complicació en aquests pacients. Es va considerar de manera conjunta la influència dels diferents factors sobre el risc de desenvolupar NA (DAG i/o CCR).
2. Identificar els possibles factors (la influència dels diferents factors epidemiològics, les característiques intrínseques de la malaltia -colitis ulcerosa- i els diferents tractaments farmacològics) associats al risc de desenvolupar els adenomes colorectals a la colitis ulcerosa en el nostre medi.

----- Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa -----

3. Avaluar quin és el pronòstic i dades sobre la recurrència dels adenomes colorectals en els pacients amb colitis ulcerosa en el nostre medi.

7. PUBLICACIONS ORIGINALS

----- Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa -----



Original Article

Thiopurine Therapy Reduces the Incidence of Colorectal Neoplasia in Patients with Ulcerative Colitis. Data from the ENEIDA Registry

Jordi Gordillo^{a,o}, Eduard Cabré^{b,n}, Esther Garcia-Planella^a, Elena Ricart^{c,n}, Yolanda Ber-Nieto^{d,n}, Lucía Márquez^e, Francisco Rodríguez-Moranta^f, Ángel Ponferrada^g, Isabel Vera^h, Javier P. Gisbert^{i,n}, Jesús Barrio^j, María Esteve^{k,n}, Olga Merino^l, Fernando Muñoz^m, Eugeni Domènech^{b,n} on behalf of The ENEIDA Project of the Spanish Working Group in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU)

^aHospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain ^bHospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain ^cHospital Clínic i Provincial, Barcelona, Spain ^dHospital Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, Spain ^eParc de Salut del Mar, Barcelona, Spain ^fHospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet del Llobregat, Spain ^gHospital Infanta Leonor, Madrid, Spain ^hHospital Universitario Puerta del Hierro, Madrid, Spain ⁱHospital Universitario de la Princesa and Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IP), Madrid, Spain ^jHospital Universitario Río Hortega, Valladolid, Spain ^kHospital Mútua de Terrassa, Terrassa, Spain ^lHospital de Cruces, Bilbao, Spain ^mComplejo Hospitalario de León, León, Spain ⁿCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, Spain ^oDepartment of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

Corresponding author: Eugeni Domènech, MD, PhD, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Gastroenterology Department, Carretera del Canyet s/n, 08916 Badalona, Catalonia, Spain. Tel: 34934978909; fax: 34934978951; Email: eugenidomenech@gmail.com

Conference presentation: XX Congrés de la societat catalana de Digestologia, Lleida, Catalonia, Spain, January 2011. 6th Congress of ECCO. Dublin, Ireland, February 2011. XIII Reunión Nacional de la Asociación Española de Gastroenterología (AEG), Madrid, Spain, March 2011. Digestive Disease Week. Chicago, USA, May 2011.

Abstract

Background and Aims: Patients with ulcerative colitis (UC) are at increased risk of developing colorectal cancer (CRC), but recent studies suggest a lower risk than previously reported. The aim was to evaluate the incidence of dysplasia, CRC and related risk factors in UC patients from a Spanish nationwide database.

Methods: All UC patients were identified and retrospectively reviewed. Clinical–epidemiological data and the finding of dysplasia and/or CRC were collected.

Results: A total of 831 UC patients were included. Twenty-six cases of CRC in 26 patients and 29 cases of high-grade dysplasia (HGD) in 24 patients were found, accounting for 55 diagnoses of advanced neoplasia (AN = CRC and/or HGD) in 45 patients (33% of them within the first 8 years after UC diagnosis). The cumulative risk of AN was 2, 5.3 and 14.7% at 10, 20 and 30 years, respectively. Concomitant primary sclerosing cholangitis (odds ratio [OR] 10.90; 95% confidence interval [CI] 3.75–31.76, $p < 0.001$), extensive UC (OR 2.10, 95% CI 1.01–4.38, $p = 0.048$), UC diagnosis at an older age (OR 2.23, 95% CI 1.03–4.83, $p = 0.043$) and appendectomy prior to UC diagnosis (OR 2.66, 95% CI 1.06–6.71, $p = 0.038$) were independent risk factors for AN. Use of thiopurines (OR 0.21, 95% CI 0.06–0.74, $p = 0.015$) and being in a surveillance colonoscopy programme (OR 0.33; 95% CI 0.16–0.67; $p = 0.002$) were independent protective factors for AN.



Conclusions: The risk of AN among UC patients is lower than previously reported but steadily increases from the time of UC diagnosis. The widespread use of thiopurines may have influenced this reduced incidence of UC-related neoplasias.

Keywords: Ulcerative colitis; advanced neoplasia; thiopurines

1. Introduction

Crohn and Rosenberg¹ described the first association of inflammatory bowel disease (IBD) with colorectal cancer (CRC) in 1925. Since then, many studies aiming to describe the real magnitude of this relationship and to identify its associated risk factors have been published. Several meta-analyses concluded that patients with long-standing colonic IBD have an increased risk of developing CRC compared with the general population.²⁻⁴ Although patients with IBD make up only 1-2% of all CRC cases,⁵ they constitute a population at risk since CRC still accounts for 10-15% of deaths among them.^{6,7} Eaden et al.,² in a meta-analysis of 116 studies, most of them from tertiary referral centres and including more than 50 000 ulcerative colitis (UC) patients, found the global risk of CRC to be 3.7%, and a cumulative risk of developing CRC of 1.6, 8.3 and 18.4% at 10, 20 and 30 years from UC diagnosis, respectively. Other studies, also from tertiary referral centres, showed similar figures.⁸⁻¹⁰ Nevertheless, since such studies are likely to include patients with more severe and extensive disease, it has been suggested that the CRC risk might be overestimated. In fact, recent population-based studies reported a decrease in IBD-related CRC and, in many of them, no increased risk compared with the general background population.¹¹⁻¹⁵ Moreover, a decreasing risk of CRC development in UC patients over the last six decades has been described in a recent systematic review, with an incidence rate of 1.24/1000 patient-years (95% CI 1.01-1.47) in population-based studies.¹⁶

Many epidemiological factors, such as extensive disease, longer UC duration, co-existing primary sclerosing cholangitis (PSC) or a familial history of CRC, have been repeatedly identified as risk factors for UC-related CRC.^{2,11,12,17-20} More recently, indirect signs of uncontrolled or persistent macroscopic or microscopic inflammatory activity have been associated with a higher risk of CRC.²¹⁻²³ Many studies of the effects of both aminosalicylates²⁴⁻³² and thiopurines³²⁻³⁵ on the development of dysplasia and CRC in patients with UC reported conflicting results.

Finally, most available studies addressing the incidence of dysplasia and CRC come from Northern and Central Europe. Southern European data are scarce and could differ from other geographical areas, taking into account the fact that the incidence of both sporadic and IBD-related CRC seems to be higher in Northern than in Southern European countries.^{36,37}

From this perspective, we aimed to evaluate the incidences of dysplasia and CRC and to identify their risk factors in patients with UC included in a Spanish multicentre nationwide IBD database.

2. Methods

The ENEIDA registry (Estudio nacional en Enfermedad Inflamatoria Intestinal sobre determinantes genéticos y ambientales) is a nationwide, hospital-based, prospectively maintained, Spanish database of incident and prevalent IBD patients that started in January 2006, promoted by the Spanish Working Group in IBD (GETECCU). Many epidemiological and clinical data, as well as data regarding the use of several IBD therapies, are routinely collected in the registry.

Events occurring before the patient's inclusion in the registry were acquired retrospectively from local databases or case records. After their inclusion in the database, all data are updated prospectively. The ENEIDA database is kept under continuous external monitoring for completeness and consistency of the data entered, but only the local investigator can modify data.

Regarding dysplasia and CRC, inclusion in a surveillance colonoscopy programme (SCP), the date of inclusion in the programme and the date and findings of each colonoscopy are recorded in the registry. Moreover, colonoscopies with a neoplastic finding (CRC or any type of dysplasia) performed in patients not included in an SCP are also usually registered in the database.

At the time data were extracted from the registry, the colonoscopies included in the database were performed with white light following the standard procedure (i.e. random biopsies and targeted biopsies of any visible lesion). The SCP followed the current European recommendations for dysplasia surveillance in IBD patients³⁸ at any given time; nevertheless, SCP could vary depending on both the physician's discretion and the patients' decisions.

The ENEIDA registry was approved by the local ethics committee of each participating centre. Informed consent to participate in the registry was obtained from all patients. The study was approved by the ENEIDA Steering Committee of GETECCU.

2.1. Patient selection and data collection

For the purposes of our study, we included those UC patients in whom at least one colonoscopy had been performed since UC diagnosis. Patients without any colonoscopy recorded or lost to follow-up before any colonoscopy was performed were excluded. Patients diagnosed with CRC prior to UC diagnosis were also excluded. Each colonoscopy registered in the database was included, regardless of the time elapsed since UC diagnosis and the extent of UC, in order to obtain an accurate description of dysplasia and CRC incidences. All cases of CRC and dysplasia diagnosed by means of random biopsies (in the case of surveillance colonoscopies) and/or targeted biopsies (in the case of macroscopic lesions) were collected from their histological diagnosis reports. Based on the standardized classification of dysplasia in IBD published in 1983,³⁹ dysplasia findings were defined in this study as negative for dysplasia; indefinite for dysplasia; low-grade dysplasia (LGD); and high-grade dysplasia (HGD). Since a worse prognosis has been reported in cases of CRC or HGD compared with LGD, and colectomy is generally advised in both situations,³⁸ we grouped HGD and CRC under the term 'advanced neoplasia' (AN) for statistical analysis purposes.

Demographic data (date of birth, gender), epidemiological data (smoking history, personal history of malignancies, appendectomy prior to UC diagnosis, familial history of IBD or CRC), clinical data (date of UC diagnosis, disease extent, extraintestinal manifestations) and IBD-related drug therapies (use of systemic corticosteroids, oral aminosalicylates, thiopurines and biological therapies) and date and type of surgery (if performed) were collected from every patient. As recommended according to the Montréal classification,^{40,41} UC extent was defined as the maximal macroscopic involvement of disease at

colonoscopy. Regarding drug use, neither duration nor total dose of oral aminosalicylates was available in the ENEIDA database at the time the study was undertaken. Therefore, only exposure to these drugs was included in the statistical analyses. In contrast, the dates of introduction and discontinuation of thiopurines and biological agents were available in the registry. Because the onset of thiopurine action is expected to be from 12 weeks after treatment initiation,⁴² we defined as thiopurine exposure cases in which thiopurines were used for a minimum of 4 months. We did not consider the time of thiopurine exposure when these were started after the colonoscopic study. Similarly, a single dose of anti-tumour necrosis factor (TNF) drugs was considered to be exposure to such drugs.

Participating centres were consulted if any data were not complete in the registry for the final analysis.

End of follow-up was defined as the date of diagnosis of AN or the date of the last colonoscopy performed when no event occurred.

2.2. Statistical analysis

Results are expressed as frequencies or mean and SD, as required. For the univariate analysis, categorical variables were analysed using Pearson's χ^2 or Fisher's exact test, and continuous variables were compared using Student's *t* test. For the multivariate analysis, those variables with a *p*-value < 0.05 in the univariate analysis were included in a stepwise multiple logistic regression analysis. The adjusted odds ratio (OR) of AN and its 95% confidence interval (CI) were calculated for each independent predictor included in the final model. Time of follow-up was defined as the time from UC diagnosis to the end of follow-up. Cumulative risk of AN was evaluated by the Kaplan–Meier method. Confidence Interval Analysis (CIA) software 1.0⁴³ was used to calculate incidence. The remaining statistical analyses were performed using the SPSS 18.0 package for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

3. Results

At the time of data extraction (January 2010), 5086 UC patients (46% extensive UC, 39.4% left-sided UC, and 14.6% proctitis) were included in the registry. Three patients were excluded because the diagnosis of CRC preceded that of UC and 4 patients diagnosed with CRC and UC were excluded because of insufficient available information; 10 additional patients were diagnosed with UC at colectomy without previous colonoscopy and were also excluded. In the remaining excluded patients there was no colonoscopy recorded in the database or CRC diagnosis performed. Eight hundred and thirty-one patients fulfilled the inclusion criteria and were available for analysis.

Among the 831 patients finally included, the median duration of UC at the end of follow-up was 14.5 years (range, 0–64), which represents a total follow-up of 12 050 patient-years. Fifty-six percent of patients presented extensive UC, whereas only 10% presented ulcerative proctitis. Forty-seven percent of patients were current or former smokers, up to 3% had co-existing PSC, and 12 and 16% had a familial history of IBD and CRC, respectively.

With respect to IBD-related drug therapy, up to 70% had received systemic corticosteroids (32 and 11% of them met the criteria for steroid-dependency and steroid-refractoriness, respectively). Most patients had received oral aminosalicylates at some time since UC diagnosis (90%), and 28% had been exposed for a minimum of 4 months to thiopurines at any time during the disease. Finally, <10% of patients were exposed to infliximab and 6.5% did not receive any medical therapy.

3.1. Incidence of dysplasia, CRC and AN

A total of 1860 colonoscopies were registered (median 1 per patient, interquartile range 1–3). Mean UC duration (years) at

the first colonoscopy included in the registry of patients under an SCP (688, 82.8%) was greater than that of patients not in an SCP (14.2 ± 7.0 and 6.2 ± 7.8 years, respectively; *p* < 0.001). Moreover, although not statistically significant, patients included in an SCP were older at the first colonoscopy than those not following an SCP (50.9 ± 13.9 and 48.0 ± 17.1 years, respectively; *p* = 0.063).

One thousand five hundred and eighty colonoscopies (85%) from 654 patients showed no neoplastic findings, and 225 colonoscopies (12%) from 141 patients were indefinite for dysplasia or low-grade dysplasia. Twenty-six patients were diagnosed with 26 cases of CRC (mean age at CRC diagnosis 59.4 ± 13.5 years), representing an incidence of 3.1% (95% CI 2.1–4.6).

Twelve CRC cases (46%) were located in the recto-sigmoid, 5 (19%) in the descending colon and 7 (27%) in the ascending colon. The location of CRC was not available in 2 cases (8%). Clinical characteristics and tumour staging of patients with CRC are shown in Table 1. Almost half of the CRC cases (14 out of 26, 54%) were diagnosed in the setting of an SCP. The duration of UC was longer, albeit not significantly so, in patients with CRC diagnosis under an SCP at the time the first colonoscopy was registered (13.3 ± 10.8 versus 11.8 ± 10.2, *p* = 0.739). Moreover, there were no differences regarding age at first colonoscopy registered in the database between patients with CRC undergoing SCP and patients not in an SCP (61.6 ± 14.4 versus 55.8 ± 12.4, *p* = 0.285). Among CRC patients who were diagnosed while in an SCP, 45% had stage 0 or I tumours (according to the American Joint Committee on Cancer Classification [AJCC]) compared with 42% in the non-surveillance group (*p* = 0.5). Eleven out of 14 CRC cases (78.6%) diagnosed in patients in the setting of an SCP were performed at the first colonoscopy. In the remaining 3 patients, a previous diagnosis of dysplasia (LGD in one case and HGD in the other case) was found in 2 of them, while no neoplastic findings were diagnosed in the third case. Interestingly, 11 out of 26 CRC cases (42%) were diagnosed within the first 8 years after UC diagnosis (7 extensive UC, 2 left-sided UC and 2 proctitis). The cumulative probability of developing CRC was 1.4, 3.2 and 5.2% at 10, 20 and 30 years after UC diagnosis, respectively.

Twenty-nine HGD cases in 24 patients were found. Taken together with the above-mentioned 26 CRC cases, they account for a total of 55 AN cases in 45 patients, with an incidence of 5.4% (95% CI 4.0–7.2). Baseline characteristics of patients with and without AN are summarized in Table 2. In 64% of patients, AN was found while on an SCP. Again, in 15 out of these 45 patients (33%) the first AN diagnosis was performed within the first 8 years after UC diagnosis (Figure 1). There were no differences regarding UC duration and age at the time of the first colonoscopy registered in the database between patients on an SCP and patients not on an SCP (14.4 ± 9.3 versus 11.0 ± 10.7 and 60.1 ± 14.2 versus 58.6 ± 13.3 years, respectively). The cumulative probability of developing AN was 2.1, 5.3 and 14.7% at 10, 20 and 30 years after UC diagnosis, respectively (Figure 2).

3.2. Risk factors for AN

In the univariate analysis, male gender, older age at UC diagnosis, co-existing PSC, appendectomy before UC diagnosis and extensive UC were associated with an increased risk of AN, whereas being on a surveillance programme and exposure to thiopurines were associated with a lower risk of developing AN. In the multivariate analysis, co-existing PSC, extensive disease, UC diagnosis at an older age and appendectomy before UC diagnosis were independent risk factors for AN. On the other hand, exposure to thiopurines and being on a

Table 1. Clinical characteristics and tumour staging of patients diagnosed with colorectal cancer (CRC).

Patient	Gender	Age at UC diagnosis	Age at CRC diagnosis	UC extent	CRC location	PSC	Familial history of CRC	SCP	5-ASA	TP	Anti-TNF	TNM	AJCC
1	Female	38	44	Extensive	DC	Yes	No	No	Yes	No	No	T3N0M0	IIA
2	Male	57	61	Extensive	DC	No	No	No	Yes	No	No	T3N1M0	IIIB
3	Female	40	55	Extensive	NA	No	No	No	Yes	No	No	T1N0M0	I
4	Female	51	72	Extensive	AC	No	No	Yes	Yes	No	No	T2N0M0	I
5	Female	73	73	Left-sided	RS	No	No	Yes	Yes	No	No	T1N0M0	I
6	Female	30	47	Extensive	AC	No	No	No	Yes	No	No	T1N0M1	IV
7	Female	76	80	Extensive	DC	No	No	Yes	Yes	No	No	T4N0M0	IIIB
8	Male	44	67	Extensive	RS	No	No	Yes	No	No	No	pTisN0M0	0
9	Male	63	63	Proctitis	RS	No	No	No	Yes	No	No	T1N0M0	I
10	Male	53	71	Proctitis	RS	No	No	Yes	Yes	No	No	T3N0M0	IIA
11	Male	58	62	Extensive	RS	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	NA	IIIB or IIIC
12	Male	43	48	Extensive	RS	No	No	No	Yes	No	No	T2N0M0	I
13	Male	44	56	Left-sided	RS	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	T3N1M0	IIIB
14	Male	66	73	Extensive	AC	No	No	No	Yes	No	No	T3N0M1	IV
15	Male	59	63	Left-sided	RS	No	Yes	Yes	Yes	No	No	T3N0M0	IIA
16	Male	28	33	Extensive	AC	No	No	Yes	Yes	No	No	T3N0M0	IIA
17	Male	32	45	Proctitis	DC	No	No	Yes	No	No	No	NA	NA
18	Male	65	78	Left-sided	RS	No	No	Yes	Yes	No	No	NA	NA
19	Female	23	43	Left-sided	DC	No	No	No	Yes	No	No	T2NxM0	IIIA
20	Male	45	80	Extensive	RS	No	No	No	Yes	No	No	T3N1M0	IIIB
21	Male	18	50	Extensive	RS	No	No	Yes	No	Yes	No	pTisN0M0	0
22	Male	41	46	Proctitis	AC	No	Yes	No	Yes	No	No	NA	I
23	Male	33	43	Extensive	RS	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	T2N0M0	I
24	Female	41	76	Extensive	NA	No	NA	Yes	Yes	No	No	NA	NA
25	Male	40	51	Extensive	AC	No	No	No	No	Yes	No	NA	IIIB or IIIC
26	Male	44	65	Extensive	AC	No	No	No	Yes	No	No	T2N0M0	I

UC, ulcerative colitis; AC, ascending colon; DC, descending colon; RS, recto-sigmoid; PSC, primary sclerosing cholangitis; 5-ASA, 5-aminosalicylates; TP, thiopurines; anti-TNF, anti-tumour necrosis factor- α ; AJCC, American Joint Committee on Cancer. NA, information not available.

surveillance programme were independent protective factors for the development of AN (Table 2).

4. Discussion

Data regarding CRC and dysplasia development in patients with UC in Southern Europe are scarce. Kekilli et al.⁴⁴ reported a CRC prevalence of 1.1% in a series of 275 Turkish UC patients, and a population-based study from Italy that included 689 UC patients reported a standardized incidence ratio of 1.79 (0.85–3.28).¹⁴ In Spain, in a 10-year follow-up prospective, observational study including 39 UC patients (mean 15 \pm 8 years of disease duration), no cases of CRC were found.⁴⁵ Thus, to our knowledge the present study is the largest nationwide Southern European series assessing the incidence of CRC and/or HGD and their risk factors to date.

We found an incidence of CRC lower than that reported in the early meta-analysis by Eaden et al.,² and closer to but slightly higher than that obtained in more recent studies.^{11–13,46} One possible explanation for these differences could be the characteristics of our own database, since the majority of patients included in the ENEIDA registry come from tertiary and referral centres for IBD. In Spain, those patients with a less complex disease (mainly patients with ulcerative proctitis and/or those with a milder form of the disease) are usually managed in the primary care system or in small community hospitals, and they are less often included in the ENEIDA registry. In fact, the proportions of proctitis (10%) and extensive disease (56%) in our series are not in agreement with most population-based epidemiological studies.^{47–50} A selection bias is apparent and this surely leads to the inclusion of patients with a more aggressive disease,

considered in terms of relapse rates, severity of flares or persistent extensive inflammatory activity. Furthermore, many studies^{11,13,14,51} defined the follow-up period as the interval from UC diagnosis to CRC diagnosis, death or end of follow-up. In contrast, we used the last colonoscopic examination as the end of follow-up in those patients in whom no AN occurred. This might lead to a shorter time of follow-up and the greater cumulative risk of both CRC and dysplasia observed in our study. Finally, our inclusion criteria may overestimate the risk of CRC. Since we aimed to assess the development of dysplasia (in addition to CRC), we decided to include only those patients who underwent colonoscopies after UC diagnosis (and were recorded in the database). In fact, if we take into account the whole UC population in the ENEIDA database ($N = 5086$, with a total of 28 CRC cases reported), the cumulative risk of CRC falls to 0.55% (95% CI 0.35–0.75) with a cumulative probability of developing CRC of 0.3, 1.3 and 2.3% at 10, 20 and 30 years after UC diagnosis, respectively. Moreover, these data are even lower than those reported in a meta-analysis that included only population-based studies describing the risk of developing CRC in UC patients⁵² and also lower than those reported in a recent systematic review.¹⁶

As previously reported for both CRC and AN occurrence, extensive UC,^{2,9,11,53} co-existing PSC^{18,53} and UC duration^{2,12} were found to be independent risk factors for AN development. We also observed a steady increase in risk beyond 35 years of UC, a finding previously described by Rutter et al.⁴⁶ in a prospective study of surveillance colonoscopies in patients with long-standing extensive UC. Interestingly, we observed that a relevant proportion of AN was diagnosed within the first 8 years of UC evolution. This finding is in agreement with the results of Lutgens et al.,⁵⁴ who reported a

Table 2. Risk factors for advanced neoplasia (AN = colorectal cancer and/or high-grade dysplasia).

	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	AN (n = 45)	No AN (n = 786)	p-value	OR	95% CI	p-value
Male gender	31 (69)	419 (53)	0.046	1.77	0.85–3.66	0.121
Extensive UC	33 (73)	432 (55)	0.02	2.10	1.01–4.38	0.048
Age at UC diagnosis (years)*	47 ± 16	37 ± 14	<0.001	–	–	–
Patients above median age [#] at UC diagnosis	33 (75)	410 (52)	0.003	2.23	1.03–4.83	0.043
Follow-up (years)	15.7 ± 11.0	15.6 ± 8.0	0.99	–	–	–
>8 years of UC duration	33 (73.3)	678 (86.2)	0.027	0.83	0.35–1.96	0.563
Smoking history	26 (58)	364 (46)	0.16	–	–	–
Familial history of CRC	3 (6)	58 (16)	1.00	–	–	–
Familial history of IBD	5 (11)	88 (12)	1.00	–	–	–
Co-existing PSC	8 (18.0)	18 (2.3)	<0.001	10.90	3.75–31.76	<0.001
Appendectomy	7 (17.0)	53 (7.2)	0.029	2.66	1.06–6.71	0.038
Number of colonoscopies	2.6 ± 2.2	2.2 ± 1.8	0.169	–	–	–
Included in SCP	28 (62)	660 (84)	0.001	0.33	0.16–0.67	0.002
Exposure to corticosteroids	27 (61.4)	556 (73.0)	0.117	–	–	–
Steroid-dependency	4 (18)	186 (36)	0.10	–	–	–
Exposure to aminosalicylates	37 (82.2)	711 (90.4)	0.118	–	–	–
Exposure to thiopurines	6 (13.3)	229 (29.2)	0.026	0.21	0.06–0.74	0.015
Duration of thiopurine use (years)	5.6 ± 2.6	5.4 ± 3.7	0.93	–	–	–
Aminosalicylates and thiopurines	2 (4.4)	204 (26.0)	0.001	0.52	0.04–7.03	0.564
Anti-TNF	1 (2)	55 (7)	0.356	–	–	–
No medical treatment	4 (8.9)	50 (6.4)	0.527	–	–	–

Data are absolute numbers and percentages in parentheses, or mean and standard deviation.

AN, advanced neoplasia; Anti-TNF, Anti-tumour necrosis factor- α ; CI, confidence interval; CRC, colorectal cancer; IBD, inflammatory bowel disease; OR, odds ratio; PSC, primary sclerosing cholangitis; UC, ulcerative colitis.

*Not included in multivariate analysis; evaluated by categorical variable median age.

[#]36 years.

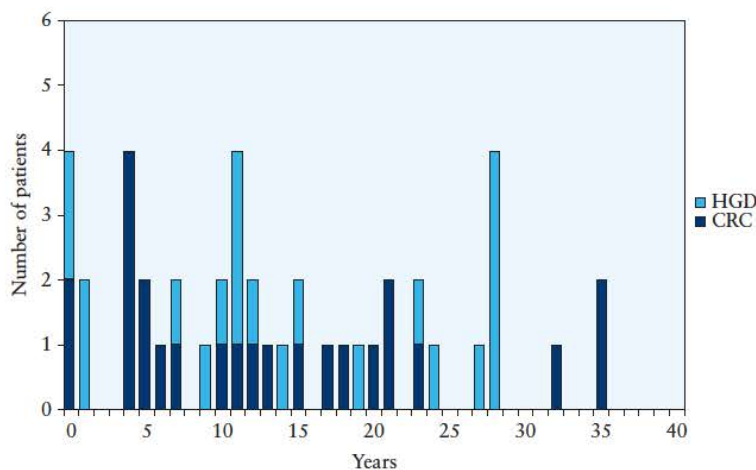


Figure 1. Time interval between ulcerative colitis diagnosis and diagnosis of advanced neoplasia (colorectal cancer [CRC] or high-grade dysplasia [HGD]).

greater percentage of CRC cases when considering the time from symptom onset instead of the time from UC diagnosis, suggesting that the time of uncontrolled colonic inflammation (before diagnosis and treatment) might play a role in carcinogenesis. In any case, if this finding is confirmed in other large studies, surveillance screening programmes should start earlier than currently recommended.³⁹

The impact of age at UC diagnosis on dysplasia and CRC development is still controversial, with some studies reporting it as a risk factor^{2,11,13,52,55,56} while others do not.^{46,53} We found older age at UC diagnosis to be a risk factor for developing AN. The timely

introduction of salvage therapies in severe flares, as well as for thiopurines in chronic active UC, might have decreased the effect of inflammation on carcinogenesis, leading to age becoming a major determinant of carcinogenesis risk, as in the background general population.

Evidence of appendectomy as a risk factor for the development of dysplasia in IBD is scarce. A retrospective study from Australia³⁷ found HGD and CRC to be more frequent in UC patients with prior appendectomy, although without statistical significance. When combining their data with those from another

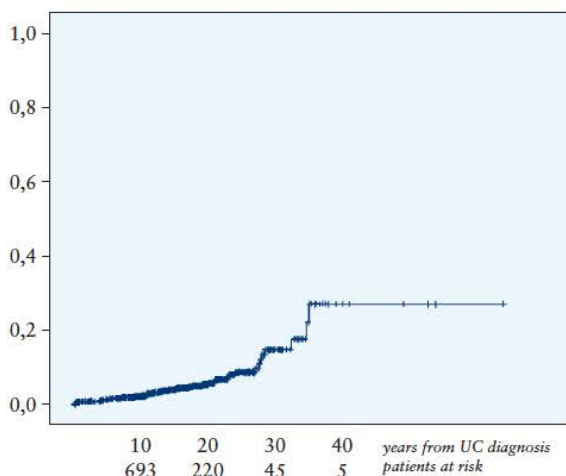


Figure 2. Cumulative risk of developing advanced neoplasia ($n = 831$) (colorectal cancer or high-grade dysplasia). UC, ulcerative colitis.

study,⁵⁸ the authors found prior appendectomy to predispose to CRC development. Similarly, we found appendectomy to be an independent risk factor for the development of AN. The explanation for this finding is uncertain. Appendectomy may protect against the onset of UC and even against severe colitis, while promoting a milder but more extensive disease.⁴¹⁻⁵⁷ However, when analysing the effect of potential confounding factors, such as disease extent, medical treatment, co-existing PSC and gender, no correlation between them and previous appendectomy was found (data not shown).

Beyond epidemiological risk factors, the impact of UC-related drug therapy on dysplasia development remains a matter of debate. Although a protective effect of oral aminosalicylates was initially reported,²⁷ recent studies suggested no beneficial effects on dysplasia development.^{31,32} We did not observe any correlation between oral aminosalicylate use and AN. However, it has to be taken into account that the vast majority of patients were exposed to these drugs in our study (90%). Moreover, our database did not include relevant information such as treatment duration and dosage, preventing us from reaching any robust conclusion. Conversely, we found a protective effect of thiopurines on dysplasia development, in agreement with other recently published studies.^{32,35} It has been suggested that this could be related to an anti-inflammatory effect.³⁵ In our study, patients on thiopurines had neither more extensive disease nor longer UC duration (data not shown). Moreover, no correlation between corticosteroid requirement and AN was found, though we did observe greater corticosteroid use and higher prevalence of steroid-dependency and resistance in patients with thiopurine exposure (99 versus 63%, 65.8 versus 13.4%, and 24.6 versus 4.6%, respectively, $p < 0.001$). This might suggest that patients with a more aggressive disease (extensive UC, frequent relapses, steroid-refractoriness) may benefit from more potent therapies. In this sense, no similar effect was observed with anti-TNF drugs, although only a small proportion of patients were exposed to these drugs in our series.

We observed a significantly lower proportion of AN among patients on an SCP. However, and as previously reported,⁵⁹ no differences in AN tumour staging were found according to whether or not the patient was on a surveillance programme. In patients undergoing periodic colonoscopies, therapy may be escalated if mucosal inflammation is found (regardless of symptoms), and this may lead

to mucosal healing in a higher proportion of patients compared with those not undergoing repeated endoscopic examinations. Beyond the protective effect of SCP in our cohort, we also found that the first colonoscopy among patients in an SCP was surprisingly late in the disease course. The implementation of SCP in Spain has become widespread in the last decade, and this may account for such long-lasting disease among those patients in our cohort.

The present study was hindered by several drawbacks that must be taken into account. Firstly, the use of the ENEIDA registry has many limitations in addition to the above-mentioned bias of referral centres. The inclusion of patients in the registry depends on the investigator in each centre and it is difficult to ascertain what proportion of IBD patients at each centre are included. However, in an inner survey performed recently, more than 75% of the participating centres had included in the registry more than 90% of their IBD patients. Similarly, we cannot be absolutely sure that all AN cases had been registered in the registry, given that some of the data were collected retrospectively. However, it is reasonable to think that colectomy or cancer diagnosis constitute data less prone to be missed from the registry. Secondly, we were only able to collect information on exposure to oral aminosalicylates, but not the dosage and duration of therapy with these compounds. Therefore, our results do not allow the exclusion of a protective effect of 5-aminosalicylates (5-ASA), an issue still under debate. Endoscopic findings were also lacking in the present study, although some lesions have been associated with an increased risk of developing CRC, such as the presence of pseudopolyps.²¹ Moreover, an important proportion of patients (51.5%) underwent only one endoscopic examination, apparently reducing the chance of diagnosing dysplasia. This was mainly due to the design of our study, which included only those patients who underwent at least one colonoscopy after UC diagnosis. In our opinion, this inclusion criterion increases the chance of finding patients with dysplasia compared with those studies including all UC patients or only those with long-standing disease regardless of whether they had endoscopic examinations. This particular approach allowed the confirmation of a relevant finding, which is the development of CRC in patients with less than 8 years of disease duration.

Finally, we could not guarantee a second expert gastrointestinal pathologist review of histological slides when dysplasia was diagnosed, which is recommended.³⁸ Similarly, the occurrence of CRC outside the segments involved by UC was only based on the maximal reported extent of the disease, but not on the histopathological reports of the colectomy specimens.

In conclusion, in this large Spanish nationwide registry, the incidence of CRC was similar or slightly higher than recently reported in population-based studies, though lower than reported in the first meta-analysis published more than 10 years ago. A relevant proportion of AN cases were diagnosed within the first 8 years from UC diagnosis. The use of thiopurines was associated with a lower risk of AN development, whereas, in addition to previously known risk factors, older age at UC diagnosis and appendectomy prior to UC diagnosis were identified as risk factors for the development of AN.

Funding

Ferring Pharmaceuticals kindly sponsors the development and maintenance of the ENEIDA project. The funding sources had no involvement in the design and conduct of the study, in the collection, management, analysis and interpretation of the data, or in the preparation, review or approval of the manuscript. The funding sources had no involvement in the design and conduct of the study; in the

collection, management, analysis, and interpretation of the data; or in the preparation, review, or approval of the manuscript.

None of the authors has any disclosure to declare.

Conflict of Interest

None of the authors has any conflict of interest to declare.

Acknowledgments

The authors are grateful to Ferring Pharmaceuticals for kindly sponsoring the development and maintenance of the ENEIDA project.

ENEIDA Registry (in addition to the authors):

M. Dolores Martín-Arranz (Hospital La Paz, Madrid); Mara Charro (Hospital Royo Villanova, Zaragoza); Laura Ramos (Universidad de Canarias, La Laguna); Mariana Fe García-Sepulcre (Hospital General Universitario, Elche, Elche); M. Dolores Retamero (Hospital Axarquía, Vélez-Málaga); Joaquín Hinojosa (Hospital Manises, Valencia); Jose Luis Cabriada (Hospital Galdakao, Galdakao); Antonio Rodríguez-Pérez (Hospital Universitario Salamanca, Salamanca); Miguel A. Montoro (Hospital San Jorge, Huesca); Valle García-Sánchez (Hospital Reina Sofía, Córdoba); Patricia Romero (Hospital Santa Lucía, Cartagena); David Busquets (Hospital Dr Josep Trueta, Girona); Ana Gutiérrez-Casbas (Hospital General Universitario Alicante, Alicante); Carlos Taxonera (Hospital Clínico San Carlos, Madrid); Antonio López-Sanromán (Hospital Ramón y Cajal, Madrid); Pilar Nos (Hospital La Fe, Valencia); Xavier Calvet (Hospital Parc Taulí, Sabadell); Miguel Mínguez (Hospital Clínico Valencia, Valencia); Xavi Cortés (Hospital Sagunto, Sagunto); Cristina Saro (Hospital Cabueñes, Gijón); Joan Riera (Hospital Son Llatzer, Mallorca); Antonio García-Herola (Hospital Marina Baixa, Villajoyosa); Marta Garmendia (Hospital General Elda Virgen de la Salud, Elda); Manuel Barreiro-de-Acosta (Hospital Universitario Santiago, Santiago de Compostela); Ana M^o Trapero (Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén); Beatriz Sicilia (Complejo Hospitalario de Burgos, Burgos); Isabel Vera (Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda); Cristina Rodríguez-Gutiérrez (Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona); Manuel Van Domselaar (Hospital Torrejón, Madrid); Javier Martín-de-Carpi (Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat); Santiago García-López (Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza); Marta Piqueras (Consorti Sanitari de Terrassa, Terrassa); Angel Ponferrada (Hospital Infanta Leonor, Madrid); Carmen Muñoz-Vilafranca (Hospital Basurto, Basurto); Águeda Abad (Hospital Viladecans, Viladecans); Fernando Bermejo (Hospital Universitario Fuenlabrada, Fuenlabrada); Ignacio Marín (Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid); Pilar Martínez-Montiel (Hospital 12 de Octubre, Madrid); Esther Rodríguez-González (Hospital Nuestra Sra. de la Candelaria, Sta. Cruz de Tenerife); Teresa Novella (Hospital Can Misses, Eivissa); Luis I. Fernández-Salazar (Hospital Clínico Universitario, Valladolid); José M Huguet (Hospital General Universitario de Valencia, Valencia); Belén Botella (Hospital Infanta Cristina, Madrid); Luis Bujanda (Hospital Donostia, Donostia); Juan Acevedo (Hospital Sant Jaume de Calella, Calella); Rufo Lorente (Hospital General de Ciudad Real, Ciudad Real); Pedro Almela (Hospital General de Castelló, Castelló); Montserrat Rivero (Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander); Guillermo Alcaín (Hospital Clínico de Málaga, Málaga); Víctor M. Navas-López (Hospital Materno Infantil, Málaga); Patricia Ramírez (Hospital Universitario Áraba, Vitoria-Gasteiz); Jose-Lázaro Pérez-Calle (Hospital Universitario Fundación de Alcorcón, Alcorcón); Ramón Pajares (Hospital Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes).

Author Contributions

Jordi Gordillo collected data, designed the study, performed statistical analysis and drafted the article. Eduard Cabré and Eugeni Domènech designed the study, interpreted the results and drafted the article, and is the guarantor of the article. All the remaining authors collected data in their centres, and reviewed and approved the article.

References

1. Crohn BB, Rosenberg H. The sigmoidoscopic picture of chronic ulcerative colitis (nonspecific). *Am J Med Sci* 1925;170:220-7.

2. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001;48:526-35.

3. Jess T, Gomborg M, Matzen P, et al. Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2724-9.

4. Canavan C, Abrams KR, Mayberry J. Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1097-104.

5. Choi PM, Zelig MP. Similarity of colorectal cancer in Crohn's disease and ulcerative colitis: implications for carcinogenesis and prevention. *Gut* 1994;35:950-4.

6. Gyde SN, Prior P, Dew NJ, et al. Mortality in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1982;83:36-43.

7. Munkholm P. Review article: the incidence and prevalence of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18(Suppl 2):1-5.

8. Karlen P, Löfberg R, Broström O, et al. Increased risk of cancer in ulcerative colitis: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1047-52.

9. Gillen CD, Andrews HA, Prior P, et al. Crohn's disease and colorectal cancer. *Gut* 1994;35:651-5.

10. Gillen CD, Walmsley RS, Prior P, et al. Ulcerative colitis and Crohn's disease: a comparison of the colorectal cancer risk in extensive colitis. *Gut* 1994;35:1590-2.

11. Jess T, Loftus EV, Velayos FS, et al. Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2006;130:1039-46.

12. Lakatos L, Mester G, Erdelyi Z, et al. Risk factors for ulcerative colitis-associated colorectal cancer in a Hungarian cohort of patients with ulcerative colitis: results of a population-based study. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:205-11.

13. Winther KV, Jess T, Langholz E, et al. Long-term risk of cancer in ulcerative colitis: a population-based cohort study from Copenhagen County. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:1088-95.

14. Palli D, Trallori G, Bagnoli S, et al. Hodgkin's disease risk is increased in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2000;119:647-53.

15. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliewer E, et al. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer* 2001;91:854-62.

16. Castano-Milla C, Chaparro M, Gisbert JP. Systematic review with meta-analysis: the declining risk of colorectal cancer in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:645-59.

17. Loftus EV. Epidemiology and risk factors for colorectal dysplasia and cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2006;35:517-31.

18. Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, et al. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2002;56:48-54.

19. Collins PD, Mpofu C, Watson AJ, et al. Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2:CD000279.

20. Nuako KW, Ahlquist DA, Mahoney DW, et al. Familial predisposition for colorectal cancer in chronic ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology* 1998;115:1079-83.

21. Rutter MD, Saunders MP, Wilkinson KH, et al. Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: endoscopic appearances help predict cancer risk. *Gut* 2004;53:1813-6.

22. Rutter MD, Saunders MP, Wilkinson KH, et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2004;126:451-9.

23. Rubin DT, Huo D, Kinnucan JA, et al. Inflammation is an independent risk factor for colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis: a case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1601-8.

24. Pinczowski D, Ekobom A, Baron J, et al. Risk factors for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology* 1994;107:117-20.

25. Eaden J, Abrams K, Ekobom A, et al. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:145-53.

26. van Staa TP, Card T, Logan RF, et al. 5-Aminosalicylate use and colorectal cancer risk in inflammatory bowel disease: a large epidemiological study. *Gut* 2005;54:1573–8.
27. Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1345–53.
28. Bernstein CN, Blanchard JF, Metge C, et al. Does the use of 5-aminosalicylates in inflammatory bowel disease prevent the development of colorectal cancer? *Am J Gastroenterol* 2003;98:2784–8.
29. Jess T, Loftus EV, Velayos FS, et al. 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.
30. Ullman TA, Croog V, Harpaz N, et al. Progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: effect of mesalamine. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1225–30.
31. Bernstein CN, Nugent Z, Blanchard JF. 5-Aminosalicylate is not chemoprophylactic for colorectal cancer in IBD: a population based study. *Am J Gastroenterol* 2011;106:731–6.
32. van Schaik FD, van Oijen MG, Smeets HM, et al. Thiopurines prevent advanced colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2012;61:235–40.
33. Velayos FS, Loftus EV Jr, Jess T. Predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology* 2006;130:1941–9.
34. Matula S, Croog V, Itzkowitz S, et al. Chemoprevention of colorectal neoplasia in ulcerative colitis: the effect of 6-mercaptopurine. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:1015–21.
35. Beaugerie L, Svrcek M, Seksik P, et al.; CESAME Study Group. Risk of colorectal high-grade dysplasia and cancer in a prospective observational cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2013;145:166–75.
36. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European collaborative study on inflammatory bowel disease (EC-IBD). *Gut* 1996;39:690–7.
37. Ferlay J, Autier P, Boniol M, et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007;18:581–92.
38. Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B, et al.; European Crohn's and Colitis Organisation. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 3: special situations. *J Crohns Colitis* 2013;7:1–33.
39. Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol* 1983;14:931–68.
40. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005;19:5–36.
41. Dignass A, Eliakim R, Magro F, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2012;6:965–90.
42. Prefontaine E, Macdonald JK, Sutherland LR. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;6:CD000545.
43. Gardner MJ, Altman DG. *Statistics with Confidence*. 1st edn. London: BMJ Books; 1989.
44. Kekilli M, Dagli U, Kalkan IH, et al. Low incidence of colorectal dysplasia and cancer among patients with ulcerative colitis: a Turkish referral centre study. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:434–9.
45. Khorrami S, Trapero M, Gisbert JP, et al. A pilot study on the endoscopic surveillance of colorectal dysplasia and cancer in long-standing ulcerative colitis. *Rev Esp Enferm Dig* 2005;97:16–23.
46. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2006;130:1030–8.
47. Jess T, Riis L, Vind I, et al. Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: a population-based study from Copenhagen, Denmark. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:481–9.
48. Romberg-Camps MJ, Dagnelie PC, Kester AD, et al. Influence of phenotype at diagnosis and of other potential prognostic factors on the course of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2009;104:371–83.
49. Höie O, Wolters F, Riis L, et al.; European Collaborative Study Group of Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). Ulcerative colitis: patient characteristics may predict 10-year disease recurrence in a European-wide population-based cohort. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1692–701.
50. Nuij VJ, Zelinkova Z, Rijk MC, et al.; Dutch Delta IBD Group. Phenotype of inflammatory bowel disease at diagnosis in the Netherlands: a population-based inception cohort study (the Delta Cohort). *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:2215–22.
51. Söderlund S, Brandt L, Lapidus A, et al. Decreasing time-trends of colorectal cancer in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2009;136:1561–7.
52. 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.
53. Bergeron V, Vienne A, Sokol H, et al. Risk factors for neoplasia in inflammatory bowel disease patients with pancolitis. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2405–11.
54. Lutgens MW, Vleggaar FP, Schipper ME, et al. High frequency of early colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gut* 2008;57:1246–51.
55. Ekblom A, Helmick C, Zack M, et al. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med* 1990;323:1228–33.
56. Jakobsen C, Paerregaard A, Munkholm P, et al. Paediatric inflammatory bowel disease during a 44-year period in Copenhagen County: occurrence, course and prognosis—a population-based study from the Danish Crohn Colitis Database. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:1291–301.
57. Florin THJ, Pandeya N, Radford-Smith GL. Epidemiology of appendicectomy in primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: its influence on the clinical behaviour of these diseases. *Gut* 2004;53:973–9.
58. Selby W, Griffin S, Abraham N, et al. Appendectomy protects against the development of ulcerative colitis but does not affect its course. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2834–8.
59. Lutgens MW, Oldenburg B, Siersema PD, et al. Colonoscopic surveillance improves survival after colorectal cancer diagnosis in inflammatory bowel disease. *Br J Cancer* 2009;101:1671–5.

Prevalence and risk factors for colorectal adenomas in patients with ulcerative colitis

Jordi Gordillo^{1,2}, Yamile Zabana^{3,4}, Esther Garcia-Planella¹,
Míriam Mañosa^{3,4}, Jordina Llaó¹, Ignasi Gich⁵, Laura Marín^{1,3},
Justyna Szafranska⁶, Sergio Sáinz¹, Xavier Bessa⁷, Eduard Cabré^{3,4}
and Eugeni Domènech^{3,4}

United European Gastroenterology Journal
2018, Vol. 6(2) 322–330
© Author(s) 2017
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/2050640617718720
journals.sagepub.com/home/ueg


Abstract

Background: Patients with ulcerative colitis (UC) have an increased risk of colorectal cancer. Scarce data regarding the development of adenomas in these patients are available both for normal and colitic mucosa.

Objective: The objective of this article is to evaluate the prevalence of adenomatous polyps and associated risk factors in patients with UC.

Methods: Patients with UC were identified from the databases of two tertiary referral centers. Medical, endoscopic and histologic reports were reviewed.

Results: A total of 403 patients were included (53% male; 33% extensive colitis) and 1065 colonoscopies (median per patient, 2) were recorded and analyzed. Seventy-four adenomas in 47 patients (11.7%) and three cases of colorectal cancer were found during a median follow-up of 6.3 years. The cumulative risk of colorectal adenoma was 4.7%, 16.7%, 23.6% and 34.4% at 10, 20, 30 and 40 years from UC diagnosis, respectively. The cumulative risk of developing metachronous colorectal adenoma was 66.7%, 87.9%, and 90.9% at 5, 10, and 15 years from first adenoma detection. Older age at UC diagnosis and longer disease duration were independent risk factors for colorectal adenoma development.

Conclusions: The prevalence of colorectal adenomas among UC patients seems to be higher than previously reported, although lower than in the background population.

Keywords

Ulcerative colitis, colorectal adenoma, colorectal cancer, risk factors, metachronous lesion

Received: 4 May 2017; accepted: 8 June 2017

Key summary

1. Established knowledge on this subject.

The development of colorectal adenomas in patients with ulcerative colitis (UC) has not been accurately assessed, even though it seems to be lower than in the background population. Moreover, scarce data regarding both risk factors for the development of colorectal adenomas and the risk of metachronous colorectal adenomas in UC patients are available.

¹Gastroenterology and Hepatology Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Catalonia, Spain

²Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain

³Gastroenterology and Hepatology Department, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Catalonia, Spain

⁴Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERED), Spain

⁵CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Barcelona, Catalonia, Spain

⁶Department of Pathology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Catalonia, Spain

⁷Department of Gastroenterology, Hospital del Mar, IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona, Catalonia, Spain

Corresponding author:

Eugeni Domènech, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Gastroenterology Department, Carretera del Canyet s/n 08916, Badalona, Catalonia, Spain.

Email: eugeni.domenech@gmail.com

2. Significant and/or new findings of this study:

Although all the endoscopies in the present study were performed with white light endoscopes and we did not have a control group (patients without UC) to help clarify the difference in the prevalence of colorectal adenomas between patients with UC and patients without UC, we found a low prevalence of colorectal adenomas in patients with UC. However, the observed prevalence is higher than previously reported. No colorectal cancer was found in patients with colorectal adenomas and UC once these lesions were removed. No effect on the development of colorectal adenomas regarding UC-related therapies was found. The risk of metachronous colorectal adenomas in UC patients seems to be similar to that of the background population.

Introduction

Although a decrease in the risk of colorectal cancer (CRC) in patients with ulcerative colitis (UC) has been reported recently, these patients are still at an increased risk of developing this complication when compared to the general population.¹ Extensive disease, longer UC duration and primary sclerosing cholangitis are the most relevant risk factors for the development of UC-related CRC,⁴⁻⁷ whereas more accurate control of the inflammatory activity of UC seems to reduce this risk.⁵⁻⁷ Flat dysplasia is considered to be the best surrogate marker of CRC risk in patients with inflammatory bowel disease (IBD), and is believed to develop through an inflammation-dysplasia-carcinoma sequence.⁸ A surveillance colonoscopy program is recommended for patients with long-standing colonic IBD in order to prevent CRC development by detecting neoplasia at early stages.⁹ In recent years, the widespread use of new technologies for the screening of dysplasia has increased the number of dysplastic lesions among UC patients,¹⁰ though the prevalence of CRC remains practically unchanged.¹¹

On the other hand, because of pathogenic concerns, until recently, adenomatous polyps in UC were usually grouped together as adenoma-like dysplasia when they were located within colitic segments (as opposed to raised dysplasia with a gross appearance like a plaque, mass or stricture, and, in turn, classified as non-adenoma-like dysplasia or dysplasia-associated lesion or mass (DALM)), and sporadic adenoma when located in those colonic segments not involved in UC.^{8,12} It has been recommended that both adenoma-like dysplasia and sporadic adenoma should be removed endoscopically whenever possible and followed up in a similar way to sporadic adenoma in non-IBD patients.^{9,13-15} A recent consensus statement proposed a new terminology in an attempt to establish a more uniform classification of endoscopic findings in IBD surveillance. It has been proposed that the phenomena referred to using the older nomenclature described above should be reclassified as visible dysplastic lesions encompassing polypoid and non-polypoid dysplasia (regardless of their location with respect to colitic mucosa), and invisible dysplasia when identified by random biopsies of colon mucosa

without a visible lesion.¹⁶ However, this new nomenclature does not take into account the natural history of polypoid dysplasia resembling a sporadic adenoma as compared to raised lesions that do not resemble an adenoma. This is an important issue, since the risk of CRC development once those lesions are detected is not necessarily the same.¹⁰

Although an occurrence rate of colorectal adenomas of up to 7.5% has been reported among UC patients,^{15,17-22} scarce data are available regarding the prevalence of these lesions in patients with UC. The lack of consistent definitions for raised dysplasia forms in IBD may have had an influence on the paucity of such information.

The aims of the present study were to assess the prevalence both of sporadic adenoma and adenoma-like dysplasia, grouped as colorectal adenomas, in patients with UC, and to identify associated risk factors, outcomes and recurrence.

Materials and methods

This was a retrospective study performed in two tertiary referral centers in Catalonia (Hospital de Sant Pau, Barcelona; Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona). Patients were identified from the respective local data of the ENEIDA database (*Estudio Nacional en Enfermedad Inflamatoria Intestinal sobre Determinantes genéticos y Ambientales*), a nationwide database by the Spanish Working Group in IBD (GETECCU). The Ethics Committee of both centers approved the ENEIDA Registry on April 27, 2006 (reference EO-06-031). All patients provided their informed written consent for participation. The study protocol conforms to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki as reflected in a prior approval by the institution's human research committee.

Patient selection and data collection

For the purpose of our study, a cohort of UC patients prior to the implementation of chromoendoscopy and narrow band imaging (NBI) endoscopy for surveillance of dysplasia and CRC in IBD was identified from our IBD databases. Medical records and endoscopic and

histopathology reports of all these patients were carefully reviewed from UC diagnosis to October 2009. Taking into account that most scientific societies recommend beginning CRC screening at age 50 in the average risk population as the preferred screening strategy, with a more intensive screening in first-degree relatives patients with CRC, starting at a younger age than the average-risk population (usually beginning screening at age 40),^{23,24} we decided to exclude those UC patients in whom all the available colonoscopies were performed under 40 years of age. Patients with a previous diagnosis of CRC or colorectal adenoma were also excluded and those colonoscopies not reaching at least the ascending colon were excluded from the analysis.

Therefore, all patients over 40 years of age diagnosed with UC for whom at least one colonoscopy report was available, regardless of age at UC diagnosis and indication for colonoscopy, were included. Demographic data (date of birth, gender), epidemiological data (smoking history, personal history of malignancies, familial history of IBD or CRC), clinical data regarding UC (date of UC diagnosis, maximal disease extent defined as the maximal macroscopic involvement of disease at colonoscopy at any time,²⁵ extraintestinal manifestations) and UC-related drug therapies (prescription of systemic corticosteroids, oral aminosalicylates, thiopurines, or biological therapies whenever used), as well as date, indication, and type of surgery (when performed), were collected.

Both the total duration and dosage of oral aminosalicylates, thiopurines and biological agents were registered. Aminosalicylate exposure was considered to exist when the drug was taken at a dosage of ≥ 1.2 g per day for at least six months;⁷ thiopurine exposure was considered to exist when it was used for at least four months.⁵

End of follow-up was defined as the date of diagnosis of the first colorectal adenoma or the time of CRC diagnosis, death or colectomy if no colorectal adenoma had been diagnosed previously, or the date of the last colonoscopy performed if none of these events occurred. *Time of follow-up* was defined as the time from UC diagnosis to the end of follow-up. In addition, we evaluated the development of metachronous adenomatous lesions in those patients in whom a colorectal adenoma was diagnosed. In this context, we considered a new follow-up period to begin from the detection of the first adenomatous lesion to the diagnosis of further colorectal adenoma, CRC, death or colectomy or the date of the last colonoscopy when none of those events occurred.

Endoscopic and histological procedure

Date, age, UC duration, and indication for colonoscopy were recorded. Colonoscopies were performed at

both centers by experienced endoscopists. At the time our data were extracted, colonoscopies were performed with white light following the standard procedure (i.e. random biopsies and targeted biopsies of any visible lesion). The colonoscopy surveillance program followed the current European recommendations for dysplasia surveillance in IBD patients⁹ at any given time, though it varied depending both on the physicians' discretion and patients' decisions. Polypoid mucosal lesions were removed when found.

The histopathology reports of all the available raised lesions detected and removed in each colonoscopy were reviewed. A colorectal adenoma was defined as an endoscopically resectable lesion with a histological diagnosis of adenoma, whether it was located within or outside the colitic mucosa.^{8,9,12,22,26} A second review by another pathologist was performed when a diagnosis of neoplasia was given. A one-year interval definition to define a metachronous adenoma was used to minimize the possibility of previously missed synchronous adenomas.²⁷ An advanced adenoma was defined as a colorectal adenoma ≥ 10 mm in size, or one containing a villous component or high-grade dysplasia.²⁸ Additionally, we also recorded the finding of post-inflammatory polyps.

Statistical analysis

Results are expressed as frequencies, mean and standard deviation (SD) or median and range, as required. For the univariate analysis, categorical variables were analyzed using Pearson's χ^2 or Fisher's exact test, as required, and continuous variables were compared using Student's *t* test. For the multivariate analysis, those variables with a *p* value < 0.1 in the univariate analysis were included in a stepwise multiple logistic regression analysis. The adjusted odds ratio (OR) of colorectal adenomas and its 95% confidence intervals (CI) were calculated for each independent predictor included in the final model. Prevalence of adenomas was defined as the proportion of patients with at least one adenoma in any of the performed colonoscopies. The cumulative risk of colorectal adenoma was evaluated by the Kaplan-Meier (KM) method. Statistical analyses were performed using the SPSS 18.0 package for Windows (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

Results

Baseline characteristics

Of the 906 UC patients identified from the databases of both centers, a total of 403 patients met the inclusion/exclusion criteria and were available for the analysis. Median follow-up was 6.3 years (range, 0–32.6 years) for a total of 2966 person-years.

The characteristics of the patients are summarized in Table 1. Of note, more than 85% were on active treatment, and 10% had a familial history of CRC.

Fifteen patients (3.9%) underwent colectomy during follow-up. None of them had a past history of colorectal adenoma. Ten patients underwent colectomy for refractory UC and two patients for non-malignant colonic stenosis. No flat dysplasia, colorectal adenoma or CRC was found in either the pre-surgical biopsies or the surgical specimen of these patients. Three patients underwent colectomy because of CRC (further details below).

Five patients died during follow-up, with a median UC duration of 16 years (range 5–37 years) and at a median age of 75 years (range 43–78 years). One patient died of lung cancer, two of pancreatic cancer, one of unknown non-colorectal metastatic cancer and one after a total colectomy due to a severe, refractory UC flare-up.

Endoscopic findings

Table 2 summarizes the main features of the colonoscopies, as well as the endoscopic findings. Of note, 253 patients (63%) underwent two or more colonoscopies. A total of 109 colorectal polyps were detected

in 65 patients (16.1%) from a total of 1065 colonoscopies (median per patient, 2; range 1–11). There were 35 hyperplastic polyps detected in 27 patients (6.7%).

There were three cases of CRC (0.7%, all in male patients). Two had extensive UC and one left-sided UC. All CRC were located within involved segments of UC (one in the rectum, one in the sigmoid colon and one in the hepatic flexure). None of these patients had a previous diagnosis of either flat dysplasia or colorectal polyps, and all underwent proctocolectomy following CRC diagnosis.

Table 1. Patient demographics (*n*=403). Expressed in absolute numbers (frequencies) or median ± standard deviation.

Gender	
Male/Female	214 (53.1)/189 (46.9)
Age at UC diagnosis (years)	42.91 ± 14.02
UC extent	
Proctitis	70 (17.4)
Left-sided colitis	199 (49.4)
Extensive UC	134 (33.2)
UC duration (years)	16.43 ± 9.75
Follow-up (years)	7.36 ± 6.14
Familial history of IBD	42 (10.4)
Familial history of CRC	42 (10.4)
PSC	4 (1)
Smoking history	62 (15.4)
Patients under SCP	252 (62.5)
Treatment at any time prior to colonoscopy	
None	59 (14.6)
5-aminosalicylates	311 (77.2)
Immunosuppressant, thiopurines	79 (19.6)
Anti-TNFα	14 (3.5)

CRC: colorectal cancer; IBD: inflammatory bowel disease; PSC: primary sclerosing cholangitis; SCP: surveillance colonoscopy program; TNFα: tumor necrosis factor alpha; UC: ulcerative colitis.

Table 2. Features of study colonoscopies and endoscopic findings.

Number of colonoscopies (median, IQR)	1065 (2, 1–4)
Indication, <i>n</i> (%)	
Treatment response/disease extent evaluation	365 (34.27)
SCP	667 (62.63)
Others	33 (3.10)
Complete colonoscopy (cecum) by indication, %	
SCP	95
Treatment response/disease extent evaluation/others	81
Number of polyps, <i>n</i>	109
Colorectal Adenomas, <i>n</i>	74
Size, mm, mean (range)	9.00 (2-50)
-Appearance (Paris classification), <i>n</i> (%)	
0-IIa/Is (flat elevation/Sessile)	60 (81.10)
Ip (pedunculated)	14 (18.90)
-Architecture, <i>n</i> (%)	
Tubular	54 (73.00)
Tubulovillous	12 (16.20)
Villous	8 (10.80)
-Type of dysplasia, <i>n</i> (%)	
Low-grade dysplasia	65 (87.80)
High-grade dysplasia	9 (12.20)
-Location, <i>n</i> (%)	
Rectum	10 (13.50)
Left colon	26 (35.10)
Transverse colon	11 (14.90)
Ascending colon/cecum	27 (36.50)
*Within UC involved colon	44 (59.50)
Outside UC involved colon	30 (40.50)
Flat dysplasia, <i>n</i> (%)	10 (1.03)
Low-grade dysplasia	9 (90)
High-grade dysplasia	1 (10)
Post-inflammatory polyps, <i>n</i> (patients, %)	111 (27.5)
Colorectal cancer, <i>n</i> (%)	3 (0.74)

IQR: interquartile range; SCP: surveillance colonoscopy program; UC: ulcerative colitis.

Table 3. Features of adenomas within and outside colitic mucosa. Univariate Analysis.

	Outside colitic mucosa (n = 30)	Within colitic mucosa (n = 44)	p value
Size (mm, mean ± SD)	8.57 ± 6.94	9.30 ± 10.49	0.720
Appearance, n (%) (Flat elevation/sessile)	22 (73.3)	38 (86.4)	0.135
Architecture, n (%) (Villous component)	6 (20.0)	14 (31.8)	0.196
Grade of dysplasia, n (%) (Low-grade dysplasia)	29 (96.7)	36 (81.8)	0.055
Advanced adenoma, n (%)	13 (43.3)	16 (36.3)	0.358
Age at adenoma diagnosis (years, mean ± SD)	60.7 ± 10.8	58.9 ± 10.4	0.726
Duration of UC at adenoma diagnosis (years, mean ± SD)	12.8 ± 5.6	12.5 ± 10.9	0.905

SD: standard deviation; UC: ulcerative colitis.

Colorectal adenomas

Seventy-four colorectal adenomas were detected in 47 patients (11.7%) (44 within colitic mucosa, 59%), which means a risk of 0.016 per person-year of follow-up. The prevalence by decades of age was as follows: 40–49 years, 2.8%; 50–59 years, 5.2%; 60–69 years, 6.3%; 70–79 years, 10%; above 80 years, 0%. Seven out of 47 patients (14.9%) presented with synchronous colorectal adenomas (median, 2, range 2–3). All colorectal adenomas were removed endoscopically. Flat dysplasia was not found in random biopsies taken during the same colonoscopy. Twenty-four patients (6.2%) had 29 advanced adenomas (39.2% of the adenomas). There were no differences in demographic and clinical parameters, or in the locations in colitic or non-colitic mucosa, between patients with advanced adenoma and those with no advanced lesions (data not shown). When comparing adenomas within and outside the colitic mucosa, no significant differences were observed regarding different features summarized in Table 3. The cumulative risk of developing colorectal adenomas was 4.7%, 16.7%, 23.6% and 34.4% at 10, 20, 30 and 40 years of UC duration, respectively (Figure 1). None of the patients with colorectal adenoma developed CRC during follow-up.

Older age at UC diagnosis, a longer UC duration, being in a surveillance colonoscopy program, the use of oral aminosalicylates (broadly and also for more than 120 months) and the development of post-inflammatory polyps were associated with the finding of colorectal adenomas, while thiopurine use was the only protective factor in the univariate analysis. In the multivariate analysis, older age at UC diagnosis and a longer UC duration were the only independent risk factors for colorectal adenoma development (Table 4).

Thirty-three of those patients with colorectal adenomas (70.2%) underwent at least one further colonoscopy after the first one was detected. Of these, 13 patients (39.4%) developed at least one metachronous colorectal adenoma (median, 1, range 1–5) within a median of 61 months (range 12–259 months). The cumulative risk of developing metachronous colorectal adenomas was 67%, 88%, and 91% at 5, 10, and 15 years from first adenoma detection, respectively.

Finally, there were no differences in colectomy rates between patients who developed colorectal adenoma and those who did not (2 vs. 14 patients, respectively, $p = 0.562$).

Discussion

Patients with UC are at risk of developing CRC^{1,2,9,12} and also run the same potential risk of developing CRC as the background population.^{13–21} Data regarding the real magnitude of the latter are scarce. Changes in the definition of raised dysplasia and CRC in IBD patients in recent years may have influenced the reported occurrence of these lesions.^{12,29} There is some evidence that the risk of CRC development in the presence of raised dysplasia may be different, with a lower risk in those lesions appearing as raised, dysplastic lesions with distinct borders.^{9,12,29}

During a total follow-up of 2966 person-years, we found a prevalence of 11.7% for colorectal adenomas, which is higher than the 3–7.5% previously reported.^{15,17–22} This difference might be related to the baseline characteristics of the studied UC population. Kitiyakara et al.¹⁷ found six out of 115 UC patients (4%) with colorectal adenomas, though patients with a familial history of CRC were excluded. Dixon et al.¹⁹ reported a prevalence of colorectal adenoma of 3.7%,

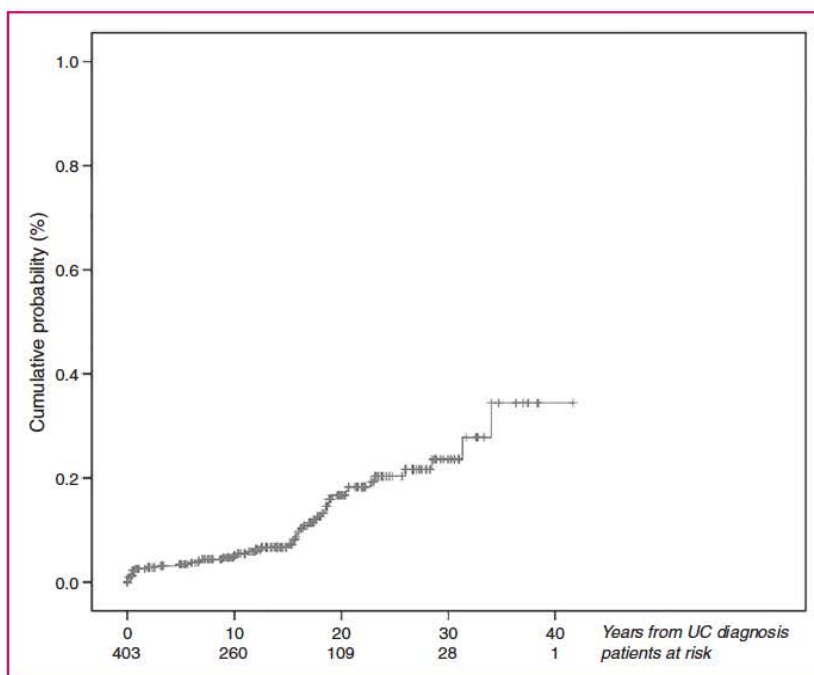


Figure 1. Cumulative risk of developing colorectal adenoma ($n=403$). UC: ulcerative colitis.

but this study evaluated a subgroup of patients aged 55 to 64 years. Finally, in a recent case-control study, adenomatous polyps were detected in 6.3% of UC patients, although this study included only patients over 50 years of age.²² The design features of our study may also explain some of the differences in the frequency of colorectal adenoma. Firstly, in line with the recommendations by scientific societies for the beginning of CRC screening in the general population,^{21,24} we included all those patients over 40 years of age at colonoscopic examination. Considering that the physiopathology of adenomas in IBD patients seems not to differ from that of the background population,¹⁰ we thought that this would be the best approach to the background population at risk of colorectal adenoma and CRC. In addition, we did not exclude patients according to UC extent or duration, giving a more accurate picture of adenoma risk in the whole UC population.

Furthermore, only 0.7% of patients developed CRC in our cohort, in concordance with recent data of a current lower CRC risk in UC patients.¹

Despite the higher frequency of colorectal adenomas found in our cohort, it is still lower than the 32% observed in a middle-aged non-IBD Spanish adult population.³⁰ The reasons why colorectal adenomas are less common in IBD patients are not fully understood. It has been suggested that the use of oral

aminosalicylates may have a potential chemopreventive effect on the development of these lesions,^{19,31} with conflicting results on the effect on the development of CRC in IBD.^{7,32,33} Moreover, a possible protective effect of thiopurine use in the development of CRC in IBD has been reported.^{5,7} Nonetheless, we did not observe any association between either aminosalicylate or thiopurine use and colorectal adenoma in our cohort. Furthermore, it has been suggested that the activation of the immune system and the increased presence of intraepithelial lymphocytes that occurs in the colon in UC may allow for the recognition and elimination of the neoplastic cells that could play an important role as adenoma precursor cells.^{22,34} In this sense, the proportion of patients in our cohort that were exposed to immunosuppressive therapy, and therefore had a more aggressive form of disease and a greater burden of inflammation, was 20%, which is in consonance with what has been described in patients with UC.³⁵

We also found that those patients developing colorectal adenomas seem to be at the same risk as the background population of developing metachronous adenomas. The fact that we used a one-year interval to define a metachronous adenoma strengthens our results. Similar recurrence rates have been reported previously in IBD¹³ and UC.¹⁴ Furthermore, these rates are very close to the 30–50% reported in the general

Table 4. Factors associated with colorectal adenoma in UC patients.

	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	CRA (n=47)	No CRA (n=356)	p value	OR	95% CI	p value
Male gender (n, %)	28 (59.6)	189 (52.2)	0.215	-	-	-
Age at UC diagnosis (years, mean ± SD)	46.9 ± 14.1	42.4 ± 13.9	0.035	1.05	1.02-1.08	<0.001
Duration of UC (years, mean ± SD)	19.0 ± 9.7	16.1 ± 9.7	0.053	1.07	1.03-1.11	<0.001
Extensive UC (n, %)	14 (29.8)	120 (33.7)	0.360	-	-	-
Familial history CRC (n, %)	6 (12.7)	36 (10.1)	0.362	-	-	-
Familial history IBD (n, %)	5 (10.6)	37 (10.4)	0.560	-	-	-
Smoking history (n, %)	7 (14.9)	55 (15.4)	0.561	-	-	-
PSC (n, %)	1 (2.1)	3 (0.8)	0.392	-	-	-
SCP (n, %)	36 (76.6)	216 (60.7)	0.023	1.65	0.61-4.51	0.324
Colectomy (n, %)	2 (4.2)	13 (3.6)	0.540	-	-	-
PIP finding (n, %)	20 (42.6)	91 (25.6)	0.013	1.69	0.84-3.37	0.138
Time of follow-up (years, mean ± SD)	9.2 ± 5.9	7.1 ± 6.1	0.30	1.32	0.98-1.09	0.275
No pharmacological treatment ever (n, %)	4 (8.5)	55 (15.5)	0.147	-	-	-
Aminosalicylate exposure (n, %)	41 (87.2)	270 (75.8)	0.053	1.41	0.43-4.63	0.570
>12 months (n, %)	28 (83.0)	265 (74.4)	0.135	-	-	-
>36 months (n, %)	36 (76.6)	245 (68.8)	0.179	-	-	-
>60 months (n, %)	34 (72.3)	227 (63.8)	0.160	-	-	-
>120 months (n, %)	33 (70.2)	184 (51.7)	0.012	1.10	0.38-3.19	0.856
Thiopurine exposure (n, %)	5 (10.6)	74 (20.8)	0.067	0.49	0.17-1.42	0.190
Infliximab exposure (n, %)	0 (0)	14 (3.9)	0.171	-	-	-

CRA: colorectal adenoma; CRC: colorectal cancer; CI: confidence interval; IBD: inflammatory bowel disease; OR: odds ratio; PIP: post-inflammatory polyps; PSC: primary sclerosing cholangitis; SCP: surveillance colonoscopy program; SD: standard deviation; UC: ulcerative colitis.

population.¹⁶ These data highlight the importance of carrying out endoscopic follow-up surveillance with these patients once a colorectal adenoma is detected.

A different pathogenesis of colorectal adenomas in UC patients has been suggested depending on their location (colitic or normal mucosa).²⁹ We did not find differences between patients with adenomas arising within or outside colitic mucosa regarding UC extent, disease duration, and age at UC diagnosis. Moreover, as observed in previous studies,^{14,15} we found no differences in recurrence rates between adenomas arising within or outside colitic mucosa. These findings support the hypothesis that dysplastic raised lesions in UC patients with an endoscopic and histologic adenoma appearance may have a similar natural history to adenomas in non-IBD patients and should be managed similarly whether they arise within or outside colitic mucosa.⁹ This may also explain why age at UC diagnosis

and time of UC evolution were the only independent risk factors for colorectal adenomas in our population. This may reflect the fact that, as in the background population, age but not UC itself is the main risk factor for colorectal adenomas in UC patients.²⁴

Our study has several limitations. We did not have a control group (patients without IBD) to help clarify the difference in the prevalence of colorectal adenomas between patients with UC and patients without UC. Notwithstanding, we did have a very good quality reference as to the real prevalence of colorectal adenomas in the non-IBD population in Spain.³⁰ Moreover, all of the colonoscopies were performed with white light endoscopes, and this might have led us to underestimate the frequency of colorectal adenomas. However, although recent studies suggest an increased detection of dysplastic lesions with advanced endoscopic techniques as compared with white light endoscopy in

dysplasia surveillance in IBD,¹⁰ other studies have not demonstrated an increased neoplasia detection rate.¹¹

In summary, patients with UC seem to be at a lower risk of developing colorectal adenomas than the background population. UC patients who develop colorectal adenomas are at a high risk for metachronous lesions, indicating the need for regular follow-up examinations.

Acknowledgments

Jordi Gordillo collected the data, designed the study, performed the statistical analysis and drafted the article. Esther Garcia-Planella, Eduard Cabré and Eugeni Domènech designed the study, interpreted the results and drafted the article. Xavier Bessa and Ignasi Gich helped in the statistical analysis and the interpretation of the results and drafted the article. All the remaining authors collected data, reviewed and approved the article.

Eugeni Domènech is the guarantor of this article.

Declaration of conflicting interests

None declared.

Funding

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Ethics approval

The Ethics Committee of both centers approved the ENEIDA Registry on April 27th, 2006 (reference EO-06-031).

Informed consent

All patients provided their informed written consent for participation.

References

1. Castano-Milla C, Chaparro M and Gisbert JP. Systematic review with meta-analysis: The declining risk of colorectal cancer in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 645–659.
2. Eaden JA, Abrams KR and Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: A meta-analysis. *Gut* 2001; 48: 526–535.
3. Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, et al. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: A meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 48–54.
4. Nuako KW, Ahlquist DA, Mahoney DW, et al. Familial predisposition for colorectal cancer in chronic ulcerative colitis: A case-control study. *Gastroenterology* 1998; 115: 1079–1083.
5. Gordillo J, Cabré E, Garcia-Planella E, et al. ENEIDA Project of the Spanish Working Group in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU). Thiopurine therapy reduces the incidence of colorectal neoplasia in

- patients with ulcerative colitis. Data from the ENEIDA Registry. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 1063–1070.
6. Rubin DT, Huo D, Kinnucan JA, et al. Inflammation is an independent risk factor for colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis: A case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1601–1608.
7. van Schaik FD, van Oijen MG, Smeets HM, et al. Thiopurines prevent advanced colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2012; 61: 235–240.
8. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, et al. AGA medical position statement on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2010; 138: 738–745.
9. Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B, 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.
10. Subramanian V, Mannath J, Rangunath K, et al. Meta-analysis: The diagnostic yield of chromoendoscopy for detecting dysplasia in patients with colonic inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 304–312.
11. Mooiweer E, van der Meulen-de Jong AE, Ponsioen CY, et al. Chromoendoscopy for surveillance in inflammatory bowel disease does not increase neoplasia detection compared with conventional colonoscopy with random biopsies: Results from a large retrospective study. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1014–1021.
12. Torres C, Antonioli D and Odze RD. 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* 1998; 22: 275–284.
13. Vieth M, Behrens H and Stolte M. Sporadic adenoma in ulcerative colitis: Endoscopic resection is an adequate treatment. *Gut* 2006; 55: 1151–1155.
14. Kisiel JB, Loftus EV Jr, Harmsen WS, et al. Outcome of sporadic adenomas and adenoma-like dysplasia in patients with ulcerative colitis undergoing polypectomy. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 226–235.
15. Rubin PH, Friedman S, Harpaz N, et al. Colonoscopic polypectomy in chronic colitis: Conservative management after endoscopic resection of dysplastic polyps. *Gastroenterology* 1999; 117: 1295–1300.
16. Laine L, Kaltenbach T, Barkun A, et al. SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2015; 148: 639–651.
17. Kitiyakara T, Bailey DM, McIntyre AS, et al. Adenomatous colonic polyps are rare in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 879–887.
18. Suzuki K, Muto T, Shinozaki M, et al. Differential diagnosis of dysplasia-associated lesion or mass and coincidental adenoma in ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 322–327.
19. Dixon A, Wurm P, Hart A, et al. Distal adenomatous polyps are rare in patients with inflammatory bowel disease. *Postgrad Med J* 2006; 82: 76–78.

20. Loffeld RJ. Colorectal adenomas in patients presenting with inflammatory bowel disease. *Neth J Med* 2009; 67: 21–24.
21. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2006; 130: 1030–1038.
22. Ben-Horin S, Izhaki Z, Haj-Natur O, et al. Rarity of adenomatous polyps in ulcerative colitis and its implications for colonic carcinogenesis. *Endoscopy* 2015; 48: 215–222.
23. Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, et al. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology* 2010; 138: 2044–2058.
24. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, et al. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009 [corrected]. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 739–750.
25. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19(Suppl A): 5–36.
26. Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease: Standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol* 1983; 14: 931–968.
27. Ballesté B, Bessa X, Piñol V, et al. Detection of metachronous neoplasms in colorectal cancer patients: Identification of risk factors. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 971–980.
28. Bond JH. Polyp guideline: Diagnosis, treatment, and surveillance for patients with colorectal polyps. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3053–3063.
29. Odze RD. Adenomas and adenoma-like DALMs in chronic ulcerative colitis: A clinical, pathological, and molecular review. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1746–1750.
30. Quintero E, Castells A, Bujanda L, et al. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 2012; 366: 697–706.
31. Chang WC, Zenser TV, Cooper HS, et al. Differential response of flat and polypoid colitis-associated colorectal neoplasias to chemopreventive agents and heterocyclic amines. *Cancer Lett* 2013; 334: 62–68.
32. Bernstein CN, Nugent Z and Blanchard JF. 5-aminosalicylate is not chemoprophylactic for colorectal cancer in IBD: A population based study. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 731–736.
33. Bonovas S, Fiorino G, Lytras T, et al. Systematic review with meta-analysis: Use of 5-aminosalicylates and risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 1179–1192.
34. Sonnenberg A and Genta RM. Low prevalence of colon polyps in chronic inflammatory conditions of the colon. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1056–1061.
35. Domènech E, Mañosa M and Cabré E. An overview of the natural history of inflammatory bowel diseases. *Dig Dis* 2014; 32: 320–327.

----- Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa -----

8. RESUM DELS RESULTATS

----- Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa -----

----- Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa -----

Els resultats més rellevants dels estudis són els següents:

ESTUDI 1:

1) Pacients:

- a) Es van incloure un total de 831 pacients que presentaven almenys un estudi endoscòpic del total de 5.086 pacients amb colitis ulcerosa inclosos a la base de dades ENEIDA.
- b) El temps de seguiment va ser de 12.060 pacients-any, amb un temps mitjà de seguiment de 14,5 anys.
- c) Es van registrar i analitzar un total de 1.860 colonoscòpies, amb una mitjana de 1 colonoscòpia per pacient (rang interquartil 1-3)

2) Incidència de càncer colorectal:

- a) Es van identificar un total de 26 casos de càncer colorectal en 26 pacients, el que va suposar una incidència de 3,1% (interval de confiança del 95%, 2,1-4,6)
- b) La probabilitat acumulada de presentar càncer colorectal va ser del 1,4%, 3,2% i 5,2% als 10, 20 i 30 anys del diagnòstic de la colitis ulcerosa, respectivament.
- c) Onze dels 26 pacients amb diagnòstic de càncer colorectal van ser diagnosticats en els primers 8 anys des del diagnòstic de la malaltia.

3) Incidència de neoplàsia avançada (displàsia d'alt grau i/o càncer colorectal):

- a) Es van identificar un total de 55 casos de neoplàsia avançada en 45 pacients, el que va suposar una incidència de 5,4% (interval de confiança del 95%, 4,0-7,2)
- b) La probabilitat acumulada de presentar neoplàsia avançada va ser del 2,1%, 5,3% i 14,7% als 10, 20 i 30 anys del diagnòstic de la colitis ulcerosa, respectivament.
- c) Quinze dels 45 pacients amb diagnòstic de neoplàsia avançada van ser diagnosticats en els primers 8 anys des del diagnòstic de la malaltia.

----- Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa -----

- 4) Factors de risc per al desenvolupament de la neoplàsia avançada:
- a) A l'anàlisi multivariada, el diagnòstic de colangitis esclerosant primària, la colitis ulcerosa extensa, un diagnòstic de la malaltia en edats més avançades i l'apendicectomia es van identificar com a factors de risc independent per al desenvolupament de neoplàsia avançada.
 - b) Per alta banda, l'exposició als fàrmacs tiopurínics i el pertànyer a un programa de vigilància endoscòpica van ser identificats com a factors protectors independents per al desenvolupament de neoplàsia avançada.

ESTUDI 2:

1) Pacients:

- a) Es van incloure un total de 403 amb colitis ulcerosa inclosos a la base de dades d'ambdós centres hospitalaris i amb almenys un estudi endoscòpic enregistrat.
- b) El temps de seguiment va ser de 2.966 pacients-any, amb un temps mitjà de seguiment de 6,3 anys.
- c) Es van registrar i analitzar un total de 1.065 colonoscòpies, amb una mitjana de 2 colonoscòpia per pacient (rang interquartil 1-4)

2) Incidència d'adenomes colorectals:

- a) Es van identificar un total de 74 adenomes colorectals en 47 pacients (11,7%), el que va suposar un risc de 0,016 pacients-any de seguiment.
- b) Un total de 7 dels 47 pacients amb adenoma colorectal (14,9%) van presentar adenomes sincrònics.
- c) La probabilitat acumulada de presentar adenomes colorectals va ser del 4,7%, 6,7%, 23,6% i 34,4% als 10, 20, 30 i 40 anys del diagnòstic de la colitis ulcerosa, respectivament.
- d) No es van trobar diferències respecte mida, aparença (sèssil / pediculat), arquitectura (percentatge de component vellós), edat al diagnòstic de la colitis ulcerosa i temps d'evolució de la colitis ulcerosa entre els adenomes

----- Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa -----

colorectals localitzats en mucosa colítica amb respecte els adenomes colorectals localitzats en mucosa sana.

- 3) Factors de risc per al desenvolupament dels adenomes colorectals a la colitis ulcerosa:
 - a) A l'anàlisi multivariada, l'edat al diagnòstic de la colitis ulcerosa, el temps d'evolució de la malaltia i el pertànyer a un programa de vigilància endoscòpica van ser els únics factors de risc associats a la detecció d'adenomes colorectals a la nostra cohort.

- 4) Pronòstic:
 - a) Tretze dels 33 pacients (39,4%) dels que es va disposar d'estudis endoscòpics de seguiment després del diagnòstic i extirpació d'un adenoma colorectal van presentar noves lesions durant un temps mitjà de seguiment de 61 mesos.
 - b) Això doncs, el risc acumulat de presentar nous adenomes colorectals després del diagnòstic i extirpació d'aquestes lesions va ser del 67%, 88% i 91% als 5, 10 i 15 anys d'evolució, respectivament.
 - c) No es va detectar cap cas de càncer colorectal posteriorment al diagnòstic i extirpació dels adenomes colorectals.

----- Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa -----

9. DISCUSSIÓ

----- Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa -----

L'objectiu de la present tesi doctoral va ser avaluar el risc de neoplàsia en la colitis ulcerosa en el nostre medi, tant pel que fa a la displàsia plana i el CCR com a la displàsia elevada entesa com els adenomes colorectals.

Pel primer objectiu, es va realitzar l'estudi sobre la incidència de CCR i també sobre la incidència de NA (DAG i/o CCR) conjuntament, donat que el risc de presentar CCR enfront el diagnòstic de DAG plana és molt elevat^{80,95,96} i es considera que l'actitud enfront aquesta troballa és la mateixa que davant el diagnòstic del CCR⁸¹.

Així doncs, per a l'elaboració del primer estudi, es va consultar la base de dades d'ENEIDA (Estudio Nacional en Enfermedad Inflamatoria Intestinal sobre Determinantes Genéticos y Ambientales). Aquesta base de dades va ser creada pel Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) al 2006. Es tracta d'una base de dades nacional, multicèntrica i hospitalària, en la que s'inclouen totes les dades epidemiològiques dels pacients i de les seves respectives malalties; una proporció de pacients s'hi van incloure retrospectivament, mentre d'altres es van incloure des del diagnòstic de la MII. Un cop inclosos, totes les dades són actualitzades prospectivament. De manera resumida, es recullen les dades demogràfiques dels pacients així como dades referents al tipus de MII, extensió, patró de comportament, presència de manifestacions extraintestinals (i tipus), fàrmacs empleats pel maneig de la malaltia (així com les dosis i el temps d'exposició als mateixos), requeriments quirúrgics, motiu i tipus de cirurgia realitzada i també dades respecte al seguiment endoscòpic en el context d'un PVE de displàsia i CCR. En aquest sentit, les dades de les que es disposava a ENEIDA en el moment de realitzar l'estudi esmentat eren aquelles que indiquen si el pacient seguia o no un PVE, les dates de realització i les troballes endoscòpiques (displàsia o CCR); a més, en cas de troballa de CCR en un pacient amb MII en un estudi endoscòpic, aquest també s'enregistra a la base de dades independentment de què estigui realitzada o no sota un PVE.

En el moment en què es va realitzar el primer estudi de la present tesi doctoral, hi havia un total de 5.086 pacients amb CU enregistrats en ENEIDA, dels quals 831 pacients presentaven dades endoscòpiques que van poder ser analitzades, amb un

----- Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa -----

temps de seguiment de 12.050 anys per pacient. Aquest nombre de pacients representa la mostra més gran de pacients analitzats en el sud d'Europa fins el moment, sent superior a la mostra analitzada en un estudi italià i un altre estudi turc^{85,86}. Es van detectar un total de 26 casos de CCR en 26 pacients, el que va representar una incidència de 3,1% (IC 95%, 2,1%-4,6%), amb un risc acumulat del 1,4%, 3,2% i 5,2% als 10, 20 i 30 anys del diagnòstic de la CU, respectivament. Aquest risc és inferior al descrit per Eaden i col·laboradors en la seva meta-anàlisi⁷⁵, tot i que és discretament superior al descrit en estudis publicats posteriorment a aquesta⁷⁶⁻⁷⁸ i també superior al descrit en tres meta-anàlisis més recents^{82,84}. Possiblement les característiques de la base de dades ENEIDA puguin explicar el perquè d'aquestes troballes. ENEIDA és una base de dades on només s'hi inclouen pacients procedents de centres hospitalaris. En el moment de realització del present estudi la majoria dels centres participants a ENEIDA eren terciaris i referents per a la MII. A més, a Espanya els casos de CU més lleus (entesos com casos d'extensió limitada al recte i aquells amb activitat clínica lleu) acostumen a ser controlats en centres d'atenció primària o bé a hospitals de nivell 1 o 2, i la probabilitat de que aquests casos siguin enregistrats a ENEIDA és més baixa. D'altra banda, també és més probable que aquells casos amb una curs evolutiu més agressiu (amb brots greus corticorrefractaris, activitat crònica contínua o amb comorbiditats greus com la colangitis esclerosant primària), que amb freqüència són derivats a centres de referència, hi siguin sobre-representats. Per tant, la pròpia font de dades pot presentar un biaix de selecció, representant una subpoblació de casos de CU amb una malaltia més agressiva (major extensió, major taxa de brots d'activitat, etc...), i això pot explicar la major incidència de CCR en aquest estudi. De fet, analitzant la incidència de CCR en les darreres meta-anàlisis⁸²⁻⁸⁴, quan s'hi analitzen només els estudis poblacionals, en totes elles la incidència de CCR observada és d'entre 1,7%-2,4%⁸² mentre que, per exemple, en la meta-anàlisi de Lutgens i col·laboradors⁸³, la incidència de CCR en els estudis procedents de centres terciaris fou de 8,3%. Un altre aspecte important a l'hora d'analitzar els resultats d'aquest estudi fou el fet de que només es van incloure aquells pacients amb almenys un estudi endoscòpic enregistrat a ENEIDA (831 del 5.086 pacients). Això pot sobreestimar el risc real de CCR, però donat que no es disposava de dades endoscòpiques que permetessin descartar la presència de

----- Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa -----

displàsia o CCR a la resta de pacients, es va decidir no incloure'ls a l'anàlisi estadística. De fet, si s'haguessin inclòs tots els pacients inclosos a la base de dades en aquell moment, la incidència cauria del 3,1% al 0,55%, valors molt per sota dels descrits en les meta-anàlisis descrites anteriorment^{75,82-84}, amb un risc acumulat de desenvolupar CCR que cauria del 1,4%, 3,2% i 5,2% al 0,3%, 1,3% i 2,3% als 10, 20 i 30 anys del diagnòstic de la CU, respectivament. Un altre aspecte que cal considerar i que pot justificar tanmateix el major risc de CCR observat en el present estudi respecte a d'altres és la definició de temps de seguiment. En aquest treball es va definir el temps de seguiment com l'interval de temps entre el diagnòstic de la CU i la data del diagnòstic de CCR o la data de la darrera colonoscòpia en cas de què no s'objectivés cap troballa patològica en les mateixes; per contra, d'altres estudis^{72,77,78,85} van definir el temps de seguiment des del diagnòstic de la malaltia fins al diagnòstic de CCR, cirurgia o la data establerta com a fi de seguiment sense especificar si aquesta era la mateixa data que el darrer estudi endoscòpic analitzat o bé era més tardana. Això podria comportar un menor temps de seguiment i per tant un major risc acumulat de presentar tant displàsia com CCR en el present treball.

Pel que respecta a la identificació de factors de risc associats a la troballa de neoplàsia, com ja s'ha comentat anteriorment, es va centrar en els factors associats a la troballa de DAG i CCR (NA).

En el present estudi, la CU extensa, el diagnòstic de CEP, una edat més avançada al diagnòstic de la CU i la duració de la malaltia van ser factors de risc independents pel desenvolupament de la NA. Aquestes troballes ja han estat confirmades en múltiples estudis previs que analitzaren diferents factors de risc pel desenvolupament de NA i CCR^{69,75,79,103,105,111}. Malgrat això, es va trobar que més enllà dels 35 anys d'evolució de la malaltia, el risc de presentar NA es mantenia estable i a més, per una altra banda, es disposa d'evidència més recent que suggereix que el risc de desenvolupar CCR no s'incrementa amb un major temps d'evolució de la malaltia. En aquest sentit, a la recent actualització de la cohort hospitalària de l'hospital de Sant Mark, a Anglaterra, si bé es va observar un increment en el risc de desenvolupar CCR en la primera dècada d'evolució de la CU, aquest risc es mantenia estable en les dècades posteriors d'evolució de la malaltia

----- Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa -----

(amb un risc més o menys constant del 0,37% per any)⁹⁶. Això recolzaria el fet de que les actuals guies europees no considerin el temps d'evolució com un factor a tenir en compte a l'hora de programar els intervals entre colonoscòpies dins d'un PVE pel cribratge de CCR a la CU^{81,153}.

En aquesta mateixa línia, en el present estudi un gran nombre de lesions avançades van ser diagnosticades en els primers 8 anys des del diagnòstic de la malaltia, de tal manera que 11 dels 26 casos de CCR (un 42%) i 15 dels 45 casos de NA (33%) es van detectar dins d'aquest període de temps. Aquestes troballes coincideixen amb un altre estudi holandès, en el que entre un 17%-28% dels casos de CCR en pacients amb CU van ser diagnosticats abans que s'arribés al temps d'evolució de la malaltia recomanat per les guies de vigilància de CCR a la MII com el moment d'inici del PVE¹⁵⁴. Aquestes troballes podrien suggerir d'una banda que l'interval de temps des de l'aparició de la malaltia fins al seu diagnòstic i tractament, en el que ja existeix inflamació del còlon, podria tenir un paper important en la patogènia del desenvolupament de la NA. Per altra banda, cal recordar que les actuals guies de vigilància endoscòpica del CCR a la MII es basen principalment en la meta-anàlisi de Eaden i col·laboradors⁷⁵, que assenyalava un risc de desenvolupar CCR als 10 anys del 2% en els pacients amb CU; en aquesta meta-anàlisi, però, d'entre els 19 estudis inclosos, dos eren estudis que incloïen pacients amb colectomia subtotal, cosa que reduïa molt (si no eliminava) el risc potencial de desenvolupar CCR en aquests pacients, i tres estudis exclouïen pacients amb diagnòstic de CCR abans dels 5, 7 i 9 anys del diagnòstic de la CU⁷⁵. De ben segur que tot això va interferir en el risc estimat de CCR dins d'aquest període de temps, mostrant-lo artificialment menor del que podria ser.

En el present treball, una edat més avançada en el moment del diagnòstic de la CU es va associar a un major risc de desenvolupar DA i/o CCR. L'edat al diagnòstic de la malaltia com a factor de risc per al desenvolupament de CCR a la CU és un aspecte controvertit. Clàssicament s'ha descrit que l'edat precoç al diagnòstic de la malaltia és un factor de risc per a presentar CCR^{75,77,79,103,109}, tot i que disposem d'evidència recent provinent del registre de pacients amb CU extensa de l'hospital de Sant Mark, que mostra que una edat mitja avançada al diagnòstic de la CU és un factor de risc per al desenvolupament del CCR en aquests pacients⁸⁵. És possible que l'edat jove al diagnòstic de la malaltia no sigui *per se* un factor de risc pel

----- Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa -----

desenvolupament de CCR, doncs aquest subgrup de pacients presenten trets fenotípics propis, com és una malaltia més agressiva en termes de major extensió de la mateixa que sí s'han descrit com a factors de risc per al desenvolupament d'aquesta complicació^{75,82,83,109}. Possiblement, la major utilització de teràpies més agressives en els casos de CU greu, així com la introducció dels tractaments immunosupressors com les tiopurines en el cas de la CU amb activitat crònica hagin contribuït a disminuir i a controlar la càrrega inflamatòria de la mucosa en aquests pacients, factor descrit com potencial carcinogènic en la CU^{107,108}, tot plegat fent que el risc de CCR en els pacients amb CU s'incrementi, com a la població general, amb una edat més avançada. Per altra banda cal tenir present que el CCR és infreqüent en la població general a l'edat pediàtrica o per sota dels 50 anys, fet que condiona que un increment en el risc absolut d'aquesta complicació en aquests pacients provoqui un increment desproporcionat en el risc relatiu de presentar la mateixa en els pacients d'edat similar a la CU^{80,109}.

L'apendicectomia prèvia al diagnòstic de la CU es va mostrar com un factor de risc pel desenvolupament de la NA en el present estudi. Existeix poca evidència de la relació entre l'apendicectomia com a factor de risc pel desenvolupament del CCR i de la NA a la MII. Un estudi retrospectiu australià publicat fa més de 10 anys va mostrar una major freqüència, tot i que no significativa, de NA en els pacients amb CU i apendicectomia prèvia respecte a aquells pacients amb CU sense aquesta intervenció (11% vs 2,5%, P=0,11)¹⁵⁵. Els autors d'aquest estudi van realitzar una meta-anàlisi incloent els resultats del seu treball conjuntament amb els d'un altre estudi¹⁵⁶ i van observar un increment significatiu del risc de desenvolupar CCR en els pacients amb CU i apendicectomia prèvia (Odds Ratio 14,9; IC 3,2-70, P=0,004)¹⁰⁵. Les bases d'aquesta relació no estan ben establertes. Si bé, i contràriament al que hem observat, per una banda sembla que l'apendicectomia a edats primerenques podria tenir un efecte sobre el desenvolupament de la CU i de les seves formes més greus³³, havent-se descrit com una alternativa en el maneig de l'activitat de la proctitis ulcerosa activa refractària al tractament mèdic convencional¹⁵⁷, també podria promoure una forma més extensa tot i que més lleu¹⁵⁵. Tenint això en compte, és possible que aquells pacients que desenvolupen CU tot i estar apendicectomitzats presentin unes característiques genotípiques i/o fenotípiques diferencials. D'altra banda, però, no es va analitzar l'influència ni del

moment de la realització d'aquesta intervenció quirúrgica respecte el diagnòstic de la CU ni l'edat dels pacients en el moment de l'operació, aspectes que haurien estat d'interés. En qualsevol cas, les dades respecte a la influència de l'apendicectomia sobre el risc de desenvolupar NA a la CU encara són escasses, i calen més estudis per saber quin podria ser el seu impacte real.

En el present treball es va observar una proporció significativament menor de NA en els pacients que segueixen un PVE. L'objectiu dels PVE a la MII de còlon és el d'identificar la displàsia en estadis precoços amb la finalitat de tractar-la i reduir la morbi-mortalitat pel CCR en aquests pacients⁸¹. Tot i que no existeix evidència de que els PVE incrementin la supervivència en els pacients amb CU, aquests programes podrien detectar càncers en estadis més precoços i així millorar probablement el pronòstic d'aquests pacients¹¹². Malgrat això, en el present estudi no es van trobar diferències en l'estadiatge tumoral dels CCR entre els pacients inclosos en un PVE i aquells en els que la lesió tumoral no va ser diagnosticada en una colonoscòpia de cribratge. De manera contrària, però, un estudi anglès recent i prospectiu sobre la vigilància endoscòpica en pacients amb CU extensa de llarga evolució (amb un seguiment de 40 anys) va demostrar que aquells pacients inclosos en un PVE presentaven una disminució progressiva i significativa tant a la incidència com en el percentatge global dels CCR d'interval (que són aquells detectats per clínica o a una peça quirúrgica entre dues endoscòpies programades de cribratge de displàsia), cosa que s'acompanyava d'una disminució també significativa dels tumors detectats en estadiatges més avançats (definites com aquells CCR estadiatge Dukes C o D vs. Dukes A o B)⁹⁶. Tal i com s'ha comentat anteriorment, no hi ha evidència de que els PVE incrementin la supervivència en els pacients amb MII de còlon i CCR. Tot i això, s'ha observat que aquells pacients amb colonoscòpies recents a qui es detecta un CCR podrien presentar una major supervivència. Així doncs, un estudi recent retrospectiu americà que va incloure gairebé 7000 pacients amb MII de còlon, va observar una menor incidència de CCR en aquells pacients amb una colonoscòpia recent (definida com aquella realitzada entre els darrers 6-36 mesos) enfront aquells pacients sense estudi endoscòpic fet en aquest temps, ajustada tant per factors demogràfics (edat, sexe) com de la MII (tipus, duració) i co-diagnòstic de CEP (odds ratio 0.65, IC 95% 0.45 – 0.93) com per tractament farmacològic rebut (immunomoduladors i anti- TNF α (odds ratio

0.062, IC 95% 0.43 – 0.89)¹¹⁵. Per una altra banda, aquest estudi també va observar una menor mortalitat en els pacients amb MII i diagnòstic de CCR que s'havien realitzat una colonoscòpia recent, mantinguda a l'anàlisi multivariada ajustada per edat, sexe, comorbiditat i característiques de la malaltia (odds ratio 0.34, IC 95% 0.12 – 0.95)¹¹⁵. Els motius del possible benefici de la realització de colonoscòpies en els pacients amb MII de còlon respecte la menor incidència de CCR i NA podrien ser múltiples. Per una banda, en els pacients amb una colonoscòpia recent es podria avaluar l'estat inflamatori de la mucosa, factor d'importància cabdal a la fisiopatologia CCR associat a la MII^{69,91}, i això permetria ajustar el tractament mèdic amb l'objectiu d'assolir la curació mucosa en aquells pacients en què estigués indicat, amb el probable benefici posterior sobre el risc de presentar complicacions neoplàsiques. Per altra banda, la colonoscòpia permetria detectar lesions displàstiques visibles i invisibles amb el conseqüent maneig de les mateixes (tractament endoscòpic, derivació per a cirurgia-colectomia, intensificació del tractament mèdic, major nombre de colonoscòpies de vigilància) i el conseqüent benefici sobre el risc de desenvolupar CCR en el futur.

En el present treball no es va poder demostrar un efecte quimioprotector de l'ús dels aminosalicilats orals respecte la troballa de NA. Malgrat això, aquest resultat s'ha d'interpretar amb cautela, doncs més del 90% dels pacients del present estudi van estar exposats en algun moment a aquests fàrmacs, i no es va poder disposar d'informació rellevant per a una millor anàlisi d'aquests resultats com per exemple la duració del tractament i la dosi utilitzada. La influència dels fàrmacs com a agents quimioprotectors del CCR a la MII ha rebut una atenció considerable en els darrers anys, sent motiu continuat de debat⁸¹. Abans de la publicació del present estudi, s'havien publicat 4 meta-anàlisis amb resultats contradictoris^{117,119-121} (Taula 6), si bé tres d'elles mostraven un efecte protector de l'ús dels aminosalicilats orals sobre el risc de desenvolupar NCR en els pacients amb MII. Més recentment, una nova meta-anàlisi¹⁵⁸, que va incloure un total de 31 estudis amb 2137 casos de NCR (un 76% CCR) en pacients amb CU i MC, entre ells el present treball, va observar que la exposició a aminosalicilats s'associava a una disminució d'un 43% en el risc de presentar NCR (risc relatiu 0,57, IC 95%: 0,45-0,71). Aquest efecte quimioprotector es va mantenir quan es va analitzar per separat el CCR (risc relatiu 0,58, IC 95%: 0,45-0,74) i la displàsia (risc relatiu 0,54,

----- **Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa** -----

IC 95%: 0,35-0,84), així com els pacients amb CU (risc relatiu 0,50, IC 95%: 0,38-0,64) i amb l'ús de mesalazina (risc relatiu 0,70, IC 95%: 0,51-0,94), però no en els pacients amb MC (risc relatiu 0,76, IC 95%: 0,43-1,33) ni amb l'ús de sulfasalzina (risc relatiu 0,72, IC 95%: 0,51-1,01)¹⁵⁸. Tot això posa de manifest que, tot i que no es disposa d'estudis prospectius de qualitat que hagin avaluat la influència d'aquests fàrmacs en el risc de desenvolupar NCR en els pacients amb MII de còlon, la síntesi de la evidència disponible donaria suport al fet de que la exposició als aminosalicilats podria comportar cert benefici i reduir el risc de presentar aquesta complicació en aquests pacients. Tal i com s'ha exposat prèviament, el possible benefici d'aquests fàrmacs en la prevenció de les complicacions neoplàsiques del còlon podria estar explicat per dos mecanismes diferents, que serien el seu potencial efecte anti-inflamatori i les seves propietats intrínseques anti-neoplàsiques (estabilitat del genoma i la replicació de l'ADN, inhibició de la lipooxigenasa i la ciclooxigenasa-2, reducció de la inestabilitat dels microsatèl·lits i l'estrès oxidatiu de l'ADN mitjançant l'eliminació dels radicals lliures i les espècies reactives d'oxigen i nitrogen, inducció de l'expressió del receptor de peroxisoma-proliferador-activat gamma, etc...) ¹²².

Les dades disponibles respecte als immunosupressors tiopurínics en la quimioprevenció del CCR a la MII també són conflictives^{108,123,125}, amb dues meta-anàlisis publicades abans del present treball que mostraren resultats contradictoris^{126,127}. En una d'elles es va observar benefici de l'ús dels immunosupressors però tan sols en el desenvolupament de NCR¹²⁶; a la segona no es va observar benefici d'aquests fàrmacs ni en el desenvolupament de la NCR ni del CCR¹²⁷. Més recentment s'han publicat dues noves meta-anàlisis amb poca diferència de temps que han inclòs un major nombre d'estudis (entre d'altres, el present treball) i de pacients^{159,160}. En la primera d'elles es va analitzar un total de 24 estudis amb 76.999 pacients, i es va observar un efecte quimiopreventiu de l'ús de tiopurines sobre la NCR (odds ratio 0,63, IC 95%: 0,46-0,86), efecte que es va mantenir en els pacients amb CU (odds ratio 0,67, IC 95%: 0,45-0,98) i en el risc de CCR (odds ratio 0,65, IC 95%: 0,45-0,96) i NA (odds ratio 0,62, IC 95%: 0,44-0,89), però no en els pacients amb MC (odds ratio 1,06, IC 95%: 0,54-2,09) ni en el risc de displàsia (odds ratio 0,90, IC 95%: 0,37-2,21)¹⁵⁹. A la segona meta-anàlisi, que va incloure 11 estudis de cohorts i 16 estudis cas-control amb 95.397 pacients, també

es va observar un efecte quimioprotector tant pel que fa a la NCR, la NA i el CCR a ambdós tipus d'estudis¹⁶⁰. Possiblement el principal efecte dels fàrmacs tiopurítics respecte al risc de desenvolupar NCR en els pacients amb MII provingui de la seva capacitat de assolir la curació mucosa, amb taxes descrites d'aproximadament el 60% en alguns estudis⁶⁴, així com a un cert efecte anti-inflamatori¹¹¹, factor cabdal en la fisiopatologia de la NCR a la MII^{69,91}. De manera interessant, l'efecte quimioprotector de les tiopurines es va observar en els estudis de base hospitalària (com és el present treball), però no en els estudis de base poblacional^{159,160}. Els pacients inclosos en els estudis de base hospitalària acostumen a tenir una malaltia més agressiva, amb un major risc de presentar NCR respecte als pacients inclosos en estudis de base poblacional, i per tant amb un teòric major benefici de l'ús dels fàrmacs tiopurítics, cosa que podria justificar aquestes diferències. Així doncs, les dades de les que disposem actualment semblen assenyalar que podria existir cert efecte protector de l'ús de les tiopurines en el risc de desenvolupar CCR i NCR. Malgrat això, en el moment actual no queda clar que es pugui aconsellar el seu ús de manera generalitzada amb aquesta finalitat⁸¹.

Per una altra banda, i en la línia de l'evidència existent fins a l'actualitat¹⁶¹, no es va trobar cap efecte sobre el risc de presentar NA en els pacients sota tractament amb fàrmacs anti-TNF, si be cal destacar que en el present treball els pacients exposats a aquests fàrmacs van representar un percentatge molt baix de la mostra total analitzada.

Finalment, per la naturalesa de la base de dades, que no contempla l'enregistrament de certa informació, en el present estudi no es va poder avaluar altres factors que s'han descrit com associats a un increment en el risc de desenvolupar NA/CCR, com són les troballes endoscòpiques com la presència de pòlips post-inflamatoris o inflamació/activitat de la malaltia i la presència o absència d'inflamació histològica^{107,108,112}.

El segon estudi de la present tesi doctoral té com a objectiu principal avaluar la prevalença dels adenomes colorectals en els pacients amb CU al nostre medi i

identificar els possibles factors de risc associats al seu desenvolupament. L'evidència respecte a la prevalença dels adenomes colorectals en aquests pacients és escassa, procedent la majoria d'estudis amb diferents dissenys^{80,136-140}. Per una altra banda, no existeixen estudis que avaluïn la presència d'aquestes lesions neoplàsiques del còlon en els pacients amb CU al nostre medi, i tampoc es disposa de molta evidència respecte als possibles factors de risc associats al desenvolupament d'aquestes lesions en aquests pacients¹⁴⁰.

Per això, es van identificar i analitzar de manera retrospectiva tots els pacients de les bases de dades locals d'ENEIDA a dos centres hospitalaris terciaris de la província de Barcelona (Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona i Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona). Es va revisar i analitzar els informes mèdics, endoscòpics i anatomopatològics de tots els pacients amb CU des del seu diagnòstic i fins a l'octubre del 2009. Un aspecte rellevant és que es va decidir excloure aquells pacients menors de 40 anys. Això es va realitzar d'aquesta manera seguint les recomanacions de les actuals guies de cribratge de CCR a la població general, en les que s'aconsella començar el cribratge de CCR als 50 anys en els pacients amb risc intermig de CCR i als 40 anys en els pacients amb familiars de primer grau de CCR^{162,163}. Així doncs, es va incloure tots aquells pacients amb CU per sobre dels 40 anys en els que es disposés d'almenys un estudi endoscòpic, independentment de la indicació de la colonoscòpia. Es van analitzar dades demogràfiques, epidemiològiques, dades clíniques sobre la CU i dades referents al tractament farmacològic i quirúrgic de la malaltia. Respecte a les troballes endoscòpiques, es va definir adenoma colorectal com a aquella lesió resecable amb diagnòstic histològic d'adenoma, independentment de la seva localització respecte a l'àrea de mucosa afectada per la CU. Per avaluar el seguiment i pronòstic dels pacients amb adenomes colorectals es va definir com a adenoma metacrònic aquell detectat en un interval d'un any respecte l'anterior troballa d'adenoma¹⁶⁴. Finalment, es va definir com a adenoma d'alt risc aquell amb una mida igual o superior a 10 mm, aquell amb component vellós i/o aquell amb DAG¹⁶⁵. Abans de la publicació del segon treball de la present tesi doctoral, la prevalença d'adenomes colorectals a la CU havia estat descrita d'entre un 3,2%-7,5% en diferents estudis^{80,135-140}. Durant un temps de seguiment de 2.966 persones/any, la prevalença d'adenomes colorectals als 403 pacients inclosos a la nostra sèrie va

ser del 11,7% (74 adenomes colorectals detectats en 47 pacients a 1065 colonoscòpies), clarament superior a la descrita prèviament. Possiblement, diferències en el disseny dels estudis, tipus de pacients inclosos i en l'edat de la població a estudi puguin justificar aquestes diferències. A l'estudi publicat per Suzuki fa 20 anys es va incloure tots els pacients amb CU (346), independentment de la seva l'edat, i es va descriure una prevalença del 3,2% d'adenomes colorectals¹³⁵. Rubin i col·laboradors va estudiar pacients amb CU extensa de més de 8 anys d'evolució i sense límit d'edat, presentant un 7,5% dels pacients aquestes lesions¹³⁶. A la cohort hospitalària de l'hospital de Sant Mark⁸⁰, cohort similar a l'anterior respecte extensió/temps d'evolució de la CU i edat dels pacients, la prevalença va ser del 5,4%, mentre que a una cohort hospitalària holandesa¹³⁹, en la que tampoc hi havia límit d'edat dels pacients, la prevalença fou del 4,5%. Els estudis cas-control publicats abans del present estudi^{137,138,140} també inclouen poblacions molt heterogènies, sent la prevalença d'adenomes colorectals en pacients amb CU en aquests estudis d'entre 2,8%-6,3%. Recentment, un estudi cas-control realitzat en un centre d'Israel i que va avaluar 229 casos de CU i 450 controls sense MII en una població similar al nostre estudi (pacients majors de 40 anys), va mostrar una taxa d'adenomes colorectals de 11,2%¹⁶⁶, similar al descrit a la nostra sèrie.

Tot i l'alta prevalença d'adenomes colorectals, aquesta va continuar sent inferior a l'observada en la població general (pacients sense MII) tant en un estudi europeu (19,8% i 20,1% en pacients majors de 40 i 50 anys, respectivament)¹³³ com en un estudi realitzat en el nostre medi a la població general d'edat mitja (50-69 anys), i que va ser del 32%¹³⁴. El motiu d'aquestes diferències no està del tot ben establert. Si bé s'ha suggerit que l'ús de determinats fàrmacs a la CU com els aminosalicilats podria tenir un potencial efecte quimioprotector en el desenvolupament dels adenomes colorectals en aquests pacients¹³⁸, l'evidència sobre el seu efecte preventiu del CCR a la MII de còlon encara és conflictiva^{117,119-121,157}. En el nostre estudi no es va trobar cap efecte en l'ús d'aquests fàrmacs sobre la presència o no d'adenomes colorectals (odds ratio 1,41, IC 95%: 0,43-4,63). De manera similar, l'evidència sobre l'efecte preventiu en del CCR a la MII de còlon dels fàrmacs tiopurínics també és conflictiva^{126,127,158,159}, i en el nostre treball tampoc es va poder demostrar cap efecte de l'ús d'aquests fàrmacs sobre la detecció d'aquestes

lesions (odds ratio 0,49, IC 95%: 0,17-1,42). Per una altra banda, s'ha suggerit que el propi procés inflamatori que existeix a la mucosa en els pacients amb CU podria tenir un rol important com a preventiu del desenvolupament de lesions neoplàsiques precursors dels adenomes de còlon, mitjançant l'activació del sistema immune i l'increment de la presència de limfòcits intraepitelials^{140,166}.

Analitzant la resta de factors, l'extensió de la malaltia, els antecedents familiars de CCR, la presència de pòlips post-inflamatoris o el diagnòstic de colangitis esclerosant primària, factors tots ells associats a un major risc de CCR a la CU^{69,103,105,106,111,112}, no es van associar a un major risc de presentar adenomes colorectals a la nostra sèrie. Per altra banda, els únics factors independents associats a un major risc de presentar aquestes lesions van ser una edat més avançada al diagnòstic de la malaltia i un major temps d'evolució de la CU. A més, quan es va analitzar per separat els adenomes localitzats dins o fora de la mucosa colíctica, no es va trobar cap diferència significativa entre aquests respecte mida, aparença (sèssil, pediculat, component vellós, grau de displàsia, percentatge d'adenomes avançats, edat al diagnòstic i temps d'evolució de la CU al diagnòstic dels adenomes). Tot això suggeriria que les lesions displàstiques elevades amb aparença similar a adenoma en els pacients amb CU podrien tenir una història natural similar a la dels pacients amb adenomes sense MII, pel que recolzaria el fet que, d'una banda, el maneig d'aquestes lesions hauria de ser similar tant si es presenta dins o fora d'àrea de mucosa colíctica —fet ja assenyalat a d'altres estudis^{81,96,143-146}—, com que, d'altra banda, i en la línia del que s'observa en la població general¹⁶³, possiblement l'edat en sí mateixa seria el principal factor de risc per al desenvolupament d'adenomes de còlon en els pacients amb CU.

En el present treball no es va identificar cap cas de CCR durant el seguiment dels pacients a qui es va identificar un adenoma colorectal, i d'entre els 3 casos de CCR detectats, cap d'aquests tenia antecedents previs d'adenomes. Aquesta baixa prevalença aniria en la línia del les dades recents respecte al baix risc actual de CCR en els pacients amb CU⁸⁴. A més, tal i com s'apunta en d'altres estudis¹⁴⁸, confirmaria que el maneig conservador dels adenomes colorectals en aquests pacients (resecció endoscòpica) és segur. Tot i això, cal tenir present dos aspectes importants. D'una banda, el risc de presentar lesions metacròniques va ser del 39,4% en el nostre estudi, similar al descrit en la població general (30-50%)^{146,168},

----- Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa -----

amb un risc acumulat del 67%, 88% i 91% als 5, 10 i 15 anys de seguiment posteriors a la detecció i resecció d'un adenoma colorectal, similar al descrit en estudis realitzats en pacients amb CU^{146,147,168}. A un d'ells, la taxa d'adenomes de còlon metacrònics va ser del 36%, amb un risc acumulat del 64% als 5 anys posteriors a la exèresi d'aquestes lesions¹⁶⁸. Una recent meta-anàlisi va observar una incidència agrupada per al desenvolupament de NA un cop diagnosticat un adenoma de 7 pacients-any de seguiment (IC 95% 4,0-12,4)¹⁴⁹, mentre que en un altre estudi recent, el risc acumulat de desenvolupar NA als 5 anys del diagnòstic d'adenomes en pacients amb MII va ser de l'11%¹⁵⁵. D'altra banda, tot i els resultats del present treball, s'ha descrit un risc de presentar CCR en pacients amb CU després del diagnòstic d'adenomes de còlon d'entre un 2,3-5,4%^{101,153}, i a la meta-anàlisi descrita anteriorment¹⁴⁹, la incidència agrupada per al desenvolupament de CCR un cop diagnosticat un adenoma va ser de 5,3 pacients-any de seguiment (IC 95% 2,7-10,1). Tot això posa de manifest que els pacients amb CU i diagnòstic d'adenoma colorectal presenten un risc significatiu de desenvolupar lesions metacròniques, i que, tot i els resultats del present treball, existeix un risc no menyspreable de presentar CCR, i per tant la necessitat de realitzar una adequada vigilància endoscòpica un cop diagnosticades aquestes lesions en aquest grup de pacients és un aspecte altament rellevant.

Existeixen algunes limitacions en els estudis que conformen aquesta tesi doctoral que cal tenir present. En primer lloc, es tracta d'estudis retrospectius, amb les limitacions que es deriven d'aquests tipus d'estudis, com no disposar de certes dades rellevants com són, per exemple, el temps i la dosis mitjana d'aminosalicilats orals en el cas del primer treball, pel que les dades derivades d'aquesta anàlisi han de ser interpretades amb cautela. En aquest sentit, en aquest primer estudi tampoc es va poder confirmar que tots els diagnòstics de displàsia que es van incloure a la base de dades ENEIDA estiguessin confirmats per un segon anatomopatòleg, tal i com s'aconsella en les guies europees del maneig de la MII⁸¹. En segon lloc, la naturalesa multicèntrica de les dades en les que es va basar el primer estudi d'aquesta tesi doctoral pot suposar una limitació per a la interpretació dels resultats, doncs no es pot assegurar que els investigadors principals de cada centre

hagin inclòs tots els pacients amb MII. Cal tenir present, però, que en una anàlisi interna de la base de dades ENEIDA, més del 75% dels centres participants havien inclòs més del 90% dels pacients dels seus respectius centres, pel que en principi això recolza que la població analitzada en aquest treball és representativa de la població de CU del nostre medi, la qual cosa dona solidesa als resultats. En tercer lloc, el fet de que la població analitzada a tots dos estudis provinguin en la seva majoria de centres terciaris, referents per a la MII, podria suposar també un biaix de selecció dels pacients, doncs en principi es tractaria de pacients amb una malaltia més agressiva en termes d'una major extensió de la malaltia, major nombre de brots i major gravetat dels mateixos. Això podria comportar un major risc de presentar NCR per una banda, amb un potencial major efecte antiinflamatori de l'ús dels fàrmacs tiopurínics, aspecte important en la fisiopatologia de la NCR a la MII^{69,91,125}. En quart lloc, no es va disposar d'un grup control per a poder avaluar les diferències entre les poblacions de CU i la població general respecte a la prevalença de CCR/NA i dels adenomes colorectals en ambdós estudis. En qualsevol cas, l'evidència de la que es disposa sobre l'epidemiologia de CCR i NA en els pacients amb CU prové en la seva majoria de cohorts de pacients amb MII^{72,76-80}. A més, en el cas del segon estudi, es va poder disposar de dades de referència de qualitat en la població general¹³⁴ sobre la prevalença d'adenomes colorectals per a poder comparar els resultats. Això donaria robustesa als resultats dels dos estudis que componen la present tesi doctoral. Finalment, cal tenir present que, en el moment d'elaborar aquests dos treballs, la gran majoria dels endoscòpis utilitzats van ser endoscòpis de llum blanca i de definició estàndard, i tampoc es va realitzar estudis de tinció de la mucosa (cromoendoscòpia) tal i com s'aconsella respecte al cribratge de displàsia en el CCR a la MII^{81,94}, cosa que podria haver disminuït la sensibilitat per a la detecció de més lesions displàstiques. Això posa de relleu un aspecte important. Si bé s'ha descrit que l'ús de tècniques de cromoscòpia incrementa el nombre de lesions neoplàsiques diagnosticades en els pacients amb MII de còlon¹⁶⁹, no s'ha descrit que, de moment, això s'hagi acompanyat d'un increment en el diagnòstic del càncer colorectal¹⁷⁰; de fet, en una meta-anàlisi recent s'ha pogut observar una disminució progressiva en la incidència del CCR en les darreres dècades⁸⁴. Per tant, si bé sembla que les noves tecnologies permeten doncs detectar més lesions

----- Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa -----

neoplàsiques a la MII de còlon, la història natural d'aquestes lesions no sembla del tot coneguda, i de moment no es disposa d'estudis que hagin avaluat la seva implicació en la història natural del CCR a la MII de còlon.

----- Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa -----

10. CONCLUSIONS

Amb tot l'anteriorment exposat, i tenint en compte els objectius de la present Tesi Doctoral, es pot concloure que:

OBJECTIU PRINCIPAL

1. Avaluar la incidència de la displàsia i del CCR i la prevalença de la displàsia elevada (entesa com a adenomes colorectals) en els pacients amb CU en el nostre medi.

La incidència de càncer colorectal a la colitis ulcerosa al nostre medi és globalment menor a la descrita en els estudis previs. En el subgrup de pacients amb estudi endoscòpic realitzat, aquesta incidència resulta menor respecte a la d'altres estudis de cohorts hospitalàries. Per altra banda, els adenomes colorectals a la colitis ulcerosa són més freqüents que el que s'havia descrit anteriorment en els pacients amb malaltia inflamatòria intestinal de còlon, tot i que la seva prevalença al nostre medi segueix sent inferior a la de la població general.

OBJECTIUS SECUNDARIS

2. Avaluar la influència dels diferents factors epidemiològics, les característiques intrínseques de la malaltia (colitis ulcerosa) i els diferents tractaments farmacològics en el risc de desenvolupar la neoplàsia avançada (DAG i/o CCR) en el nostre medi.
 - La colitis ulcerosa extensa, el diagnòstic de colangitis esclerosant primària i la duració de la malaltia es identificar com a factors de risc pel desenvolupament de la neoplàsia avançada. El risc de presentar neoplàsia avançada sembla que podria ser més alt en els primers anys des del diagnòstic de la malaltia, mantenint-se estable posteriorment al llarg de la seva evolució. Això obligaria a reconsiderar els programes de

----- Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa -----

vigilància endoscòpica de displàsia a la colitis ulcerosa tenint en compte altres factors de risc. L'apendicectomia prèvia al diagnòstic de la colitis ulcerosa es va mostrar com un factor de risc per al posterior desenvolupament de neoplàsia avançada. De confirmar-se aquesta troballa en d'altres estudis, caldria valorar tenir present aquest antecedent com a factor de risc a l'hora d'optimitzar els intervals dels programes de vigilància endoscòpica a la malaltia inflamatòria intestinal de còlon. L'ús dels fàrmacs tiopurínics s'associa a un menor risc de desenvolupar la neoplàsia avançada. Els pacients que seguien un programa de vigilància endoscòpica van presentar una menor proporció de neoplàsia avançada, sense diferències respecte a l'estadiatge dels càncers colorectals diagnosticats.

3. Identificar els possibles factors de risc (la influència dels diferents factors epidemiològics, les característiques intrínseques de la malaltia -colitis ulcerosa- i els diferents tractaments farmacològics) associats al risc de desenvolupar els adenomes colorectals a la colitis ulcerosa en el nostre medi.
 - L'edat avançada al diagnòstic de la malaltia i un major temps d'evolució de la mateixa són els únics factors de risc associats a la troballa dels adenomes colorectals, el que suggereix que possiblement, com a la població general, l'edat és en sí mateixa el principal factor de risc pel seu desenvolupament. No s'han observat diferències entre els adenomes colorectals detectats a dins d'àrees inflamades (displàsia tipus adenoma) respecte els adenomes colorectals detectats a àrees de mucosa no inflamada (adenomes esporàdics), cosa que suggereix que uns i altres podrien tenir una història natural similar i que podrien ser abordats terapèuticament de la mateixa manera.
4. Avaluar quin és el pronòstic i dades sobre la recurrència dels adenomes colorectals en els pacients amb colitis ulcerosa en el nostre medi.

----- Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa -----

- El risc de presentar adenomes colorectals metacrònics és alt, pel que cal una vigilància endoscòpica adequada posterior.

11. LÍNIES DE FUTUR

----- Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa -----

----- Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa -----

Amb els resultats de la present tesi doctoral, les futures línies d'investigació obertes es centrarien en els següents escenaris:

- Donada l'elevada incidència de càncer colorectal en els primers 8 anys des del diagnòstic de la malaltia i la reducció en les taxes de colectomia precoç per la utilització de tractaments de rescat en brots corticorretractaris, caldria avaluar prospectivament la incidència de displàsia precoç (en els primers 10 des del diagnòstic de la malaltia) i amb tècniques adequades com la cromoendoscòpia real o virtual. De confirmar-se, obligaria a la modificació dels algorismes de vigilància endoscòpica actuals.
- La present tesi doctoral ha demostrat l'efecte profilàctic dels fàrmacs tiopurínics en relació al risc de desenvolupar càncer colorectal i displàsia d'alt grau. Lamentablement, la població estudiada no va permetre avaluar un efecte similar dels agents biològics (concretament els agents anti- TNF α), fet que és de transcendental importància doncs aquests fàrmacs constitueixen la base per a reduir la taxa de colectomies de forma precoç però se'n desconeix l'efecte a llarg termini.
- Tot i el bon pronòstic que existeix un cop diagnosticades i ressecades els adenomes colorectals en els pacients amb colitis ulcerosa, l'elevat risc de presentar lesions metacròniques obliga a establir un seguiment endoscòpic minuciós en aquests pacients. En el moment actual es desconeix quines serien les recomanacions a seguir respecte al seguiment endoscòpic un cop diagnosticades aquestes lesions, pel que caldria avaluar com s'hauria d'integrar aquest aspecte en les actuals recomanacions de seguiment endoscòpic en els pacients amb colitis ulcerosa.

----- Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa -----

12. BIBLIOGRAFIA

----- Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa -----

----- **Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa** -----

1. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2009;361:2066-2078.
2. Danese S, Fiocchi C. Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2011;365:1713-1725.
3. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, *et al.* Ulcerative colitis. *Lancet* 2012;380:1606-1619.
4. Ahuja V, Tandon RK. Inflammatory bowel disease in the Asia-Pacific area: a comparison with developed countries and regional differences. *J Dig Dis* 2010;11:134-147.
5. Molodecky NA, Shian Soon I, Rabi DM, *et al.* Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012;142:46-54.
6. Brunet E, Roig-Ramos C, Vela E, *et al.* Prevalença i mortalitat de la malaltia inflammatòria intestinal a Catalunya. Un anàlisi basat en la població. *Annals de Medicina* 2018;101(supl. 1): S22.
7. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence and environmental influences. *Gastroenterology* 2004;126:1504-1517.
8. Bernstein CN, Rawsthorne P, Cheang M, *et al.* A population-based case control study of potential risk factors for IBD. *Am J Gastroenterol* 2006;101: 993–1002.
9. López-Serrano P, Pérez-Calle JL, Pérez-Fernández MT, *et al.* Environmental risk factors in inflammatory bowel diseases. Investigating the hygiene hypothesis: a Spanish case-control study. *Scand J Gastroenterol* 2010;45: 1464–1471.
10. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, *et al.* Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1462–1471.
11. Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG. Appendectomy and the development of ulcerative colitis: results of a metaanalysis of published case-control studies. *Am J Gastroenterol* 2000;95:171–176.
12. Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet* 2007;369:1627-1640.
13. Ekobom A, Helmick C, Zack M, *et al.* The epidemiology of inflammatory bowel disease: a large, population-based study in Sweden. *Gastroenterology* 1991;100:350-358.
14. Ruel J, Ruane D, Mehandru S, *et al.* IBD across the age spectrum: is it the same

- disease? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:88-98.
15. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, *et al.* Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:423-439.
 16. Rautava S, Luoto R, Salminen S, *et al.* Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9: 565-576.
 17. Guérin-Danan C, Andrieux C, Popot F, *et al.* Pattern of metabolism and composition of the fecal microflora in infants 10 to 18 months old from day care centers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;25:281-289.
 18. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, *et al.* Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:13780-13785.
 19. Van Klinken BJ, Van der Wal JW, Einerhand AW, *et al.* Sulphation and secretion of the predominant secretory human colonic mucin MUC2 in ulcerative colitis. *Gut* 1999;44: 387-393.
 20. Heller F, Florian P, Bojarski C, *et al.* Interleukin-13 is the key effector Th2 cytokine in ulcerative colitis that affects epithelial tight junctions, apoptosis, and cell restitution. *Gastroenterology* 2005;129:550-564.
 21. Abreu MT. Toll-like receptor signalling in the intestinal epithelium: how bacterial recognition shapes intestinal function. *Nat Rev Immunol* 2010;10:131-144. [Erratum, *Nat Rev Immunol* 2010;10:215.]
 22. Niess JH, Brand S, Gu X, *et al.* CX3CR1-mediated dendritic cell access to the intestinal lumen and bacterial clearance. *Science* 2005;307: 254-258.
 23. Zhang FX, Kirschning CJ, Mancinelli R, *et al.* Bacterial lipopolysaccharide activates nuclear factor-kappa B through interleukin-1 signaling mediators in cultured human dermal endothelial cells and mononuclear phagocytes. *J Biol Chem* 1999;274: 7611-7614.
 24. Heller F, Fuss IJ, Nieuwenhuis EE, *et al.* Oxazolone colitis, a Th2 colitis model resembling ulcerative colitis, is mediated by IL-13-producing NK-T cells. *Immunity* 2002;17: 629-638.
 25. Briskin M, Winsor-Hines D, Shyjan A, *et al.* Human mucosal addressin cell adhesion molecule-1 is preferentially expressed in intestinal tract and

- associated lymphoid tissue. *Am J Pathol* 1997;151: 97–110.
26. Panés J, Granger DN. Leukocyte-endothelial cell interactions: molecular mechanisms and implications in gastrointestinal disease. *Gastroenterology* 1998; 114: 1066–90.
 27. Liu JZ, van Sommeren S, Huang H, *et al.* Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet* 2015;47: 979–986.
 28. Anderson CA, Boucher G, Lees CW, *et al.* Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47. *Nat Genet* 2011;43: 246–252.
 29. UK IBD Genetics Consortium, Barrett JC, Lee JC, Lees CW, *et al.* Genome-wide association study of ulcerative colitis identifies three new susceptibility loci, including the HNF4A region. *Nat Genet* 2009;41:1330-1334.
 30. Wang YF, Zhang H, Ouyang Q. Clinical manifestations of inflammatory bowel disease: East and West differences. *J Clin Gastroenterol* 1992;84:255-258.
 31. Barreiro-de Acosta M, Alvarez Castro A, Souto R, *et al.* Emigration to western industrialized countries: A risk factor for developing inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2011;5:566-569.
 32. Bar-Gil Shitrit A, Koslowsky B, Kori M, *et al.* Inflammatory bowel disease: an emergent disease among Ethiopian Jews migrating to Israel. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:631-635.
 33. Dignass A, Eliakim R, Magro F, *et al.* European Crohn's and Colitis Organisation. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2012;6:965-990.
 34. Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scan J Gastroenterol* 1989;24(Supl. 170):2-6.
 35. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955;2:1041–1048.
 36. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, *et al.* Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005;19(Suppl A):5–36.

37. Domènech E, Mañosa M, Cabré E. An overview of the natural history of inflammatory bowel diseases. *Dig Dis* 2014;32:320-327.
38. Magro F, Rodrigues A, Vieira AI, *et al*: Review of the disease course among adult ulcerative colitis population-based longitudinal cohorts. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 573–583.
39. Langholz E, Munkholm P, Nielsen OH, *et al*. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Copenhagen county from 1962 to 1987. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26: 1247–1256.
40. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, *et al*; IBSEN Study Group. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol* 2009;44:431-440.
41. Hoie O, Wolters FL, Riis L, *et al*; European Collaborative Study Group of Inflammatory Bowel Disease: Low colectomy rates in ulcerative colitis in an unselected European cohort followed for 10 years. *Gastroenterology* 2007; 132: 507–515.
42. Frøslie KF, Jahnsen J, Moum BA, *et al*; IBSEN Group. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology* 2007;133:412-422.
43. Reinink AR, Lee TC, Higgins PD. Endoscopic Mucosal Healing Predicts Favorable Clinical Outcomes in Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:1859-1869.
44. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, *et al* for the European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Third European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: current management. *J Crohns Colitis* 2017 jjx008. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx008
45. Gomollón F, García-López S, Sicilia B, *et al*. Therapeutic guidelines on ulcerative colitis: a GRADE methodology based effort of GETECCU. *Gastroenterol Hepatol* 2013;36:104-114.
46. Domènech E, Gisbert JP. Eficacia y seguridad de vedolizumab en el tratamiento de la colitis ulcerosa. *Gastroenterol Hepatol* 2016;39:677-686.
47. Wang Y, Parker CE, Feagan BG, *et al*. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;5:CD000544.

48. Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, *et al.* The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2001;121:255-260.
49. Laharie D, Bourreille A, Branche J, *et al*; Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. Cyclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:1909-1915.
50. Laharie D, Bourreille A, Branche J, *et al*; Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. Long-term outcome of patients with steroid-refractory acute severe UC treated with cyclosporin or infliximab. *Gut* 2017 Jan 4. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313060.
51. Naves JE, Llaó J, Ruiz-Cerulla A, *et al.* Long-term comparative efficacy of cyclosporine- or infliximab-based strategies for the management of steroid-refractory ulcerative colitis attacks. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1375-1381.
52. Llaó J, Naves, JE, Ruiz-Cerulla A, *et al.* Improves outcome of acute severe ulcerative colitis while using early predictors of corticosteroid failure and rescue therapies. *Dig Liver Dis* 2016;48:608-612.
53. Reich KM, Chang HJ, Rezaie A, *et al.* The incidence rate of colectomy for medically refractory ulcerative colitis has declined in parallel with increasing anti-TNF use: a time-trend study. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:629-638.
54. Øresland T, Bemelman WA, Sampietro GM, *et al*; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence based consensus on surgery for ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2015;9:4-25.
55. Peyrin-Biroulet L, Germain A, Patel AS, *et al.* Systematic review: outcomes and post-operative complications following colectomy for ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:807-816.
56. Boal Carvalho P, Cotter J. Mucosal Healing in Ulcerative Colitis: A Comprehensive Review. *Drugs* 2017;77:159-173.
57. Reinink AR, Lee TC, Higgins PD. Endoscopic Mucosal Healing Predicts Favorable Clinical Outcomes in Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:1859-1869.

58. Shah SC, Colombel JF, Sands BE, *et al.* Systematic review with meta-analysis: mucosal healing is associated with improved long-term outcomes in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:317-333.
59. Römken TE, Kampschreur MT, Drenth JP, *et al.* High mucosal healing rates in 5-ASA-treated ulcerative colitis patients: results of a meta-analysis of clinical trials. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:2190-2198.
60. Meucci G, Fasoli R, Saibeni S, *et al*; IG-IBD. Prognostic significance of endoscopic remission in patients with active ulcerative colitis treated with oral and topical mesalazine: a prospective, multicenter study. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:1006-1010.
61. Safdi M, DeMicco M, Sninsky C, *et al.* A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1867-1871.
62. Sandborn WJ, Hanauer S, Lichtenstein GR, *et al.* Early symptomatic response and mucosal healing with mesalazine rectal suspension therapy in active distal ulcerative colitis--additional results from two controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:747-756.
63. Rubin DT, Bradette M, Gabalec L, *et al*; Ulcerative Colitis Remission Study Group. Ulcerative Colitis Remission Status After Induction With Mesalazine Predicts Maintenance Outcomes: the MOMENTUM Trial. *J Crohns Colitis* 2016;10:925-933.
64. Ardizzone S, Maconi G, Russo A, *et al.* Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut* 2006;55:47-53.
65. Aloï M, D'Arcangelo G, Bramuzzo M, *et al*; SIGENP IBD Working Group. Effect of Early Versus Late Azathioprine Therapy in Pediatric Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:1647-1654.
66. López-Palacios N, Mendoza JL, Taxonera C, *et al.* Mucosal healing for predicting clinical outcome in patients with ulcerative colitis using thiopurines in monotherapy. *Eur J Intern Med* 2011;22:621-625.
67. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, *et al.* Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014;146:392-400.

----- **Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa** -----

68. Lopez A, Ford AC, Colombel JF, *et al.* Efficacy of tumour necrosis factor antagonists on remission, colectomy and hospitalisations in ulcerative colitis: Meta-analysis of placebo-controlled trials. *Dig Liver Dis* 2015;47:356-364.
69. Beaugerie L, Itzkowitz SH. Cancers complicating inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2015;372:1441-1452.
70. Choi PM, Zelig MP. Similarity of colorectal cancer in Crohn's disease and ulcerative colitis: implications for carcinogenesis and prevention. *Gut* 1994;35:950-954.
71. Gyde SN, Prior P, Dew NJ, *et al.* Mortality in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1982;83:36-43.
72. Söderlund S, Brandt L, Lapidus A, *et al.* Decreasing time-trends of colorectal cancer in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2009;136:1561-1567.
73. Canavan C, Abrams KR, Mayberry J. Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1097-104.
74. Crohn BB, Rosenberg H. The sigmoidoscopic picture of chronic ulcerative colitis (non-specific). *Am J Med Sci* 1925;170:220-227.
75. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001;48:526-535.
76. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliewer E, *et al.* Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer* 2001;91:854-862.
77. Winther KV, Jess T, Langholz E, *et al.* Long-term risk of cancer in ulcerative colitis: a population-based cohort study from Copenhagen County. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:1088-1095.
78. Jess T, Loftus EV Jr, Velayos FS, *et al.* Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2006;130: 1039-1046.
79. Lakatos L, Mester G, Erdelyi Z, *et al.* Risk factors for ulcerative colitis-associated colorectal cancer in a Hungarian cohort of patients with ulcerative colitis: results of a population-based study. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:205-211.

80. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, *et al.* Thirty-Year Analysis of a Colonoscopic Surveillance Program for Neoplasia in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2006;130:1030-1038.
81. Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B, *et al.*; European Crohn's and Colitis Organisation. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 3: special situations. *J Crohns Colitis* 2013;7:1-33.
82. 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;10:639-645.
83. Lutgens MW, van Oijen MG, van der Heijden GJ, *et al.* Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:789-799.
84. Castaño-Milla C, Chaparro M, Gisbert JP. Systematic review with meta-analysis: the declining risk of colorectal cancer in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:645-59.
85. Palli D, Trallori G, Bagnoli S, *et al.* Hodgkin's disease risk is increased in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2000;119:647-653.
86. Kekilli M, Dagli U, Kalkan IH, *et al.* Low incidence of colorectal dysplasia and cancer among patients with ulcerative colitis: a Turkish referral centre study. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:434-439.
87. Khorrami S, Trapero M, Gisbert JP, *et al.* A pilot study on the endoscopic surveillance of colorectal dysplasia and cancer in long-standing ulcerative colitis. *Rev Esp Enferm Dig* 2005;97:16-23.
88. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, *et al.* AGA medical position statement on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2010;138:738-745.
89. Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, *et al.* Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol* 1983;14:931-968.
90. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, *et al.* The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 2000;47:251-255.

91. Dulai PS, Sandborn WJ, Gupta S. Colorectal Cancer and Dysplasia in Inflammatory Bowel Disease: A Review of Disease Epidemiology, Pathophysiology, and Management. *Cancer Prev Res* 2016;9:887-894.
92. Torres C, Antonioli D, Odze RD. 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* 1998;22:275-284.
93. Tytgat GN, Dhir V, Gopinath N. Endoscopic appearance of dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease. *Eur J Cancer* 1995;31:1174-1177.
94. Laine L, Kaltenbach T, Barkun A, *et al*; SCENIC Guideline Development Panel. SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2015; 148: 639-651.
95. Bernstein CN, Shanahan F, Weinstein WM. Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis? *Lancet* 1994;343:71-74.
96. Choi CH, Rutter MD, Askari A, *et al*. Forty-Year Analysis of Colonoscopic Surveillance Program for Neoplasia in Ulcerative Colitis: An Updated Overview. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1022-1034.
97. Ullman T, Croog V, Harpaz N, *et al*. Progression of flat low grade dysplasia to advanced neoplasia in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;125:1311-1319.
98. Thomas T, Abrams KA, Robinson RJ, *et al*. Meta-analysis: cancer risk of low-grade dysplasia in chronic ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:657-668.
99. Choi CH, Ignjatovic-Wilson A, Askari A, *et al*. Low-grade dysplasia in ulcerative colitis: risk factors for developing high-grade dysplasia or colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1461-1471.
100. Fumery M, Dulai PS, Gupta S, *et al*. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Colorectal Cancer in Patients With Ulcerative Colitis With Low-Grade Dysplasia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:665-674.
101. Ullman TA, Loftus Jr EV, Kakar S, *et al*. The fate of low grade dysplasia in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:922-927.

102. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, *et al.* AGA technical review on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2010;138:746-774.
103. Ekbohm A, Helmick C, Zack M, *et al.* Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med* 1990;323:1228-1233.
104. Loftus EV. Epidemiology and risk factors for colorectal dysplasia and cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2006;35:517-531.
105. Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, *et al.* Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2002;56:48-54.
106. Askling J, Dickman PW, Karlén P, *et al.* Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2001;120:1356-1362.
107. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, *et al.* Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2004;126:451-459.
108. Rubin DT, Huo D, Kinnucan JA, *et al.* Inflammation is an independent risk factor for colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis: a case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1601-1608.
109. Jess T, Simonsen J, Jorgensen KT, *et al.* Decreasing risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease over 30 years. *Gastroenterology* 2012;143:375-381.
110. Gupta RB, Harpaz N, Itzkowitz S, *et al.* Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a cohort study. *Gastroenterology* 2007;133:1099-1105.
111. Vera A, Gunson BK, Ussatoff V, *et al.* Colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Transplantation* 2003;75:1983-1988.
112. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, *et al.* Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: endoscopic appearances help predict cancer risk. *Gut* 2004;53:1813-1816.
113. Etchevers MJ, Aceituno M, García-Bosch O, *et al.* Risk factors and characteristics of extent progression in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*

- 2009;15:1320-1325.
114. Collins PD, Mpofo C, Watson AJ, *et al.* Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2: CD000279.
 115. Ananthakrishnan AN, Cagan A, Cai T, *et al.* Colonoscopy is associated with a reduced risk for colon cancer and mortality in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:322-329.
 116. Lutgens MW, Oldenburg B, Siersema PD, *et al.* Colonoscopic Surveillance improves survival after colorectal cancer diagnosis in inflammatory bowel disease. *Br J Cancer* 2009;101:1671-1675.
 117. Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1345-1353.
 118. Bernstein CN, Nugent Z, Blanchard JF. 5-aminosalicylate is not chemoprophylactic for colorectal cancer in IBD: a population based study. *Am J Gastroenterol* 2011;106:731-6.
 119. Nguyen GC, Gulamhusein A, Bernstein CN. 5-aminosalicylic acid is not protective against colorectal cancer in inflammatory bowel disease: a meta-analysis of non-referral populations. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1298-1304. Erratum in: *Am J Gastroenterol* 2013;108:292.
 120. Zhao LN, Li JY, Yu T, *et al.* 5-Aminosalicylates reduce the risk of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis: an updated meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e94208.
 121. O'Connor A, Packey CD, Akbari M, *et al.* Mesalamine, but Not Sulfasalazine, Reduces the Risk of Colorectal Neoplasia in Patients with Inflammatory Bowel Disease: An Agent-specific Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:2562-2569.
 122. Chapman CG, Rubin DT. The potential for medical therapy to reduce the risk of colorectal cancer and optimize surveillance in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2014;24:353-365.
 123. Matula S, Croog V, Itzkowitz S, *et al.* Chemoprevention of colorectal neoplasia in ulcerative colitis: the effect of 6-mercaptopurine. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:1015-1021.

124. van Schaik FD, van Oijen MG, Smeets HM, *et al.* Thiopurines prevent advanced colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2012;61:235-240.
125. Beaugerie L, Svrcek M, Seksik P, *et al*; CESAME Study Group. Risk of Colorectal High-Grade Dysplasia and Cancer in a Prospective Observational Cohort of Patients With Inflamm Bowel Dise. *Gastroenterology* 2013;145:166-175.
126. Gong J, Zhu L, Guo Z, *et al.* Use of thiopurines and risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel diseases: a meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e81487.
127. Jess T, Lopez A, Andersson M, *et al.* Thiopurines and risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1793-1800.
128. Vieth M, Neumann H. Current issues in inflammatory bowel disease neoplasia. *Histopathology* 2015;66:37-48.
129. Tytgat GN, Dhir V, Gopinath N. Endoscopic appearance of dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease. *Eur J Cancer* 1995;31A:1174-1177.
130. Odze RD. Adenomas and adenoma-like DALMs in chronic ulcerative colitis: a clinical, pathological, and molecular review. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1746-1750.
131. The Paris classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon. *Gastrointest Endosc* 2003;58(suppl):S3-S43.
132. Strum WB. Colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2016;374:1065-1075.
133. Ferlitsch M, Reinhart K, Pramhas S, *et al.* Sex-specific prevalence of adenomas, advanced adenomas, and colorectal cancer in individuals undergoing screening colonoscopy. *JAMA* 2011;306:1352-1358.
134. Quintero E, Castells A, Bujanda L, *et al*; COLONPREV Study Investigators. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 2012;366:697-706.
135. Suzuki K, Muto T, Shinozaki M, *et al.* Differential diagnosis of dysplasia-associated lesion or mass and coincidental adenoma in ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 1998;41:322-327.

136. Rubin PH, Friedman S, Harpaz N, *et al.* Colonoscopic polypectomy in chronic colitis: conservative management after endoscopic resection of dysplastic polyps. *Gastroenterology* 1999;117:1295–1300.
137. Kitiyakara T, Bailey DM, McIntyre AS, *et al.* Adenomatous colonic polyps are rare in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:879-887.
138. Dixon A, Wurm P, Hart A, *et al.* Distal adenomatous polyps are rare in patients with inflammatory bowel disease. *Postgrad Med J* 2006;82:76-78.
139. Loffeld RJ. Colorectal adenomas in patients presenting with inflammatory bowel disease. *Neth J Med.* 2009;67:21-24.
140. Ben-Horin S, Izhaki Z, Haj-Natur O, *et al.* Rarity of adenomatous polyps in ulcerative colitis and its implications for colonic carcinogenesis. *Endoscopy* 2016;48:215-222.
141. Blackstone MO, Riddell RH, Rogers BH, *et al.* Dysplasia-associated lesion or mass (DALM) detected by colonoscopy in long-standing ulcerative colitis: an indication for colectomy. *Gastroenterology* 1981;80:366-374.
142. Butt JH, Konishi F, Morson BC, *et al.* Macroscopic lesions in dysplasia and carcinoma complicating ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1983;28:18-26.
143. Nugent FW, Haggitt RC, Gilpin PA. Cancer surveillance in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1991;100:1241-1248.
144. Connell WR, Lennard-Jones JE, Williams CB, *et al.* Factors affecting the outcome of endoscopic surveillance for cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994;107:934-944.
145. Medlicott SA, Jewell LD, Price L, *et al.* Conservative management of small adenomata in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1997;92:2094-2098.
146. Engelsingjerd M, Farraye FA, Odze RD. Polypectomy may be adequate treatment for adenoma-like dysplastic lesions in chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1999;117:1288-1294.
147. Odze RD, Farraye FA, Hecht JL, *et al.* Long-term follow-up after polypectomy treatment for adenoma-like dysplastic lesions in ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:534–541.
148. Vieth M, Behrens H, Stolte M. Sporadic adenoma in ulcerative colitis: endoscopic resection is an adequate treatment. *Gut* 2006;55:1151–1155.

149. Wanders LK, Dekker E, Pullens B, *et al.* Cancer Risk After Resection of Polypoid Dysplasia in Patients With Longstanding Ulcerative Colitis: A Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:756–764.
150. van Schaik FD, Mooiweer E, van der Have M, *et al*; Dutch Initiative on Crohn Colitis. Adenomas in patients with inflammatory bowel disease are associated with an increased risk of advanced neoplasia. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:342-349.
151. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, *et al.* Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European collaborative study on inflammatory bowel disease (EC-IBD). *Gut* 1996;39:690–697.
152. Ferlay J, Autier P, Boniol M, *et al.* Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007;18:581–592.
153. Annese V, Daperno M, Rutter MD, *et al*; European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013;7:982-1018.
154. Lutgens MW, Vleggaar FP, Schipper ME, *et al.* High frequency of early colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gut* 2008;57:1246-1251.
155. Florin TH, Pandeya N, Radford-Smith GL. Epidemiology of appendicectomy in primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: its influence on the clinical behaviour of these diseases. *Gut* 2004;53:973-979.
156. Selby WS, Griffin S, Abraham N, *et al.* Appendectomy protects against the development of ulcerative colitis but does not affect its course. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2834-2838.
157. Bolin TD, Wong S, Crouch R, *et al.* Appendicectomy as a therapy for ulcerative proctitis. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:2476-2482.
158. Bonovas S, Fiorino G, Lytras T, *et al.* Systematic review with meta-analysis: use of 5-aminosalicylates and risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:1179-1192.
159. Lu MJ, Qiu XY, Mao XQ, Li *et al.* Systematic review with meta-analysis: thiopurines decrease the risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:318-331.

160. Zhu Z, Mei Z, Guo Y, *et al.* Reduced Risk of Inflammatory Bowel Disease-associated Colorectal Neoplasia with Use of Thiopurines: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2018 Jan 23. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy006. [Epub ahead of print]
161. Bezzio C, Festa S, Saibeni S, *et al.* Chemoprevention of colorectal cancer in ulcerative colitis: digging deep in current evidence. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;11:339-347.
162. Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, *et al.* Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology* 2010;138:2044-2058.
163. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, *et al*; American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009 [corrected]. *Am J Gastroenterol* 2009;104:739-750.
164. Ballesté B, Bessa X, Piñol V, *et al*; Gastrointestinal Oncology Group of the Spanish Gastroenterological Association. Detection of metachronous neoplasms in colorectal cancer patients: identification of risk factors. *Dis Colon Rectum* 2007;50:971-980.
165. Bond JH. Polyp guideline: diagnosis, treatment, and surveillance for patients with colorectal polyps. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3053-3063.
166. Laish I, Shurani A, Barkay O, *et al.* Low prevalence of dysplastic polyps in patients with ulcerative colitis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2017;41:204-209.
167. Sonnenberg A, Genta RM. Low Prevalence of Colon Polyps in Chronic Inflammatory Conditions of the Colon. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1056-1061.
168. Kisiel JB, Loftus Jr EV, Harmsen WS, *et al.* Outcome of sporadic adenomas and adenoma-like dysplasia in patients with ulcerative colitis undergoing polypectomy. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:226-235.
169. Subramanian V, Mannath J, Rangunath K, *et al.* Meta-analysis: the diagnostic yield of chromoendoscopy for detecting dysplasia in patients with colonic inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:304-312.
170. Mooiweer E, van der Meulen-de Jong AE, Ponsioen CY, *et al.* Chromoendoscopy for Surveillance in Inflammatory Bowel Disease Does Not Increase Neoplasia Detection Compared With Conventional Colonoscopy With

----- Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa -----

Random Biopsies: Results From a Large Retrospective Study. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1014-1021.

13. ANNEX

----- Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa -----

Comunicacions a congressos derivades de la present Tesi Doctoral

- Incidència de displàsia i càncer colorectal en pacients amb colitis ulcerosa a l'estat espanyol: dades del registre ENEIDA. Gordillo J, Domènech E, Panés J, Gomollón F, Andreu M, Peñalva M, Vera I, Pérez Gisbert J, Barrio J, Esteve M, Merino O, Garcia-Planella E, en representació de GETECCU. *XX Congrés de la Societat Catalana de Digestologia, Lleida, Gener 2011. Premi a la millor comunicació tipus Pòster. Annals de Medicina / vol. 94 (supl. 1, 54), 2011.*

Suplements dels Annals de Medicina / vol. 94, supl. 1, gener 2011

PÒSTERS

76 COLITIS COL·LÀGENA REFRACTÀRIA TRACTADA AMB FÀRMACS BIOLÒGICS

Autors: Salin E, Esteve M, Salas A, Forné M, Espinós JC, Viver JM, Fernández-Bañares F.
Institució: Hospital Universitari Mútua de Terrassa. Terrassa.

INTRODUCCIÓ
 La colitis col·làgena (CC) és una malaltia rara. No s'ha reportat cap cas amb amiloidosi secundària. La CC refractària és encara més excepcional i és indicació de colectomia. Només s'han reportat 2 casos de CC tractats amb biològics (Rodríguez E, Mahadevan U. DDW. 2008).

MÈTODES
 Presentem 2 casos de CC refractària tractada amb anti-TNF identificats a partir de la base de dades de RECOMINA (n = 190), una amb amiloidosi secundària i l'altra amb enteropatia sensible al gluten associada (ESG) (Marsh 1). Les dades demogràfiques, característiques clíniques i tractaments previs s'han extret de la història clínica i la resposta clínica, analítica i histològica als biològics s'ha valorat prospectivament.

RESULTATS
Cas 1. Dona de 60 anys amb CC de 23 anys d'evolució i amiloidosi secundària. Tractada amb antibiòtics, antidiarreics, colestiramina, mesalazina, budesònida i azatioprina sense resposta. Inicia tractament amb infliximab després del diagnòstic d'amiloidosi, presentant resposta parcial i pèrdua de resposta precoç. Es carnia a adalimumab (dosi 160-80-40 mg) amb retractaments cada 15 dies i seguiment de 8 mesos. Es va detectar remissió clínica (20 deplíquides amb incontinència a 2 dep/formades amb continència) i desaparició del dolor abdominal. Presenta resposta histològica parcial.
Cas 2. Dona de 58 anys diagnosticada d'ESG (Marsh 1) tractada amb dieta sense gluten amb resposta parcial. Diagnosticada de colitis limfocítica l'any 2000. Fou tractada amb mesalazina, budesònida i azatioprina amb bona resposta inicial. L'any 2009, per refractarietat a fàrmacs, es revalorà essent diagnosticada de CC; s'inicià tractament amb infliximab (inducció seguida de retractaments cada 2 mesos i seguiment de 8 mesos). Es detectà remissió clínica, passant de 10 deplíquides amb incontinència a 3 dep/formades amb continència. Als 5 mesos de l'inici es va substituir per adalimumab (40 mg/15 dies) per prujia. No es detectà resposta histològica.
 Ambdues pacients presentaven paràmetres sistèmics d'inflamació que es van normalitzar en el cas 1 i van disminuir en el cas 2.

CONCLUSIONS
 El tractament amb fàrmacs anti-TNF és una alternativa eficaç a la colectomia en la CC refractària.

77 INCIDÈNCIA D'ADENOMES EN PACIENTS AMB COLITIS ULCEROSA

Autors: Gordillo J, Zabana Y, Garcia-Planella E, Mañosa M, Llaó J, Boix J, Sáinz S, Ojanguren F, Sancho F, Cabré E, Guarnier Aguilar C, Domènech E.
Institucions: Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona.

INTRODUCCIÓ
 El desenvolupament d'adenomes colorectals (AC), lesió precursora del càncer colorectal (CCR) amb una prevalença del 25% a la població general, no ha estat avaluat adequadament en pacients amb colitis ulcerosa (CU). S'ha descrit una incidència del 3%-4%.

OBJECTIUS
 Avaluat la incidència d'AC en pacients amb CU.

MÈTODES
 Tots els pacients amb CU controlats en dos hospitals universitaris i identificats de les respectives bases de dades de CU. S'enregistraren els resultats de totes les colonoscòpies realitzades excepte aquelles prèvies als 40 anys d'edat i les rectoscòpies. S'avaluaren els factors de risc coneguts per a CCR i les dades clíniques i el tractament de la CU.

RESULTATS
 S'estudiaren 478 pacients (54% homes) amb un temps d'evolució de la CU de 44 ± 14 anys. Quant als factors de risc relacionats amb CCR a la CU: el 31% presentava CU distal i el 44% CU extensa; el 10% AF de CCR, 11% colangitis esclerosant. S'enregistraren 1.485 colonoscòpies (mediana per pacient = 2, IQR = 1-4). Es detectaren 77 AC en 45 pacients (9,4%; temps d'evolució CU = 13 ± 9 anys, mitjana d'edat 59 ± 10 anys a la detecció del primer adenoma) i 8 CCR (1,6%; temps d'evolució CU = 6,2 ± 7 anys, mitjana d'edat 62 ± 10 anys; 5 casos sobre AC). El 36% dels AC reunien criteris d'alt risc (≥ 10 mm, component vellós o amb displàsia d'alt grau). La probabilitat acumulada de trobar AC fou 0,3%, 0,7%, 2,1% i 4,1% als 0, 10, 20 i 30 anys d'evolució de la CU, respectivament. No es va trobar cap factor de risc associat a la troballa d'AC, excepte la realització d'un major nombre de colonoscòpies (RR = 1,5; IC 95% 1,32-1,68).

CONCLUSIONS
 La incidència d'AC en pacients amb CU al nostre medi és menor a la descrita a la població general, tot i que sembla major a la descrita en altres estudis.

78 INCIDÈNCIA DE DISPLÀSIA I CÀNCER COLORECTAL EN PACIENTS AMB COLITIS ULCEROSA A L'ESTAT ESPANYOL: DADES DEL REGISTRE ENEIDA

Autors: Gordillo J, Domènech E, Panés J, Gomollón F, Andreu M, Peñalva M, Vera I, Pérez Gisbert J, Barrio J, Esteve M, Merino O, Garcia-Planella E, en representació de GETECCU.
Institucions: Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona; Hospital Clínic, Barcelona; Hospital Universitario Lozano Blesa, Zaragoza; Hospital del Mar, Barcelona; Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet del Llobregat; Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid; Hospital Universitario de la Princesa, Madrid; Hospital Universitario del Río Hortega, Valladolid; Hospital Mútua de Terrassa, Terrassa; Hospital de Cruces, Bilbao.

INTRODUCCIÓ
 La incidència de càncer colorectal (CCR) està augmentada en la colitis ulcerosa (CU) i és poc coneguda en el nostre medi.

OBJECTIUS
 Avaluat la incidència de CCR/displàsia i factors de risc associats en pacients amb CU a Espanya.

MÈTODES
 Dels 5.086 pacients amb CU del registre ENEIDA, s'excloueren aquells sense colonoscòpies enregistrades o efectuades abans del diagnòstic de CU. S'enregistrà la troballa de displàsia/CCR, factors de risc coneguts per CCR a la CU, dades clíniques i de tractament de la malaltia.

RESULTATS
 S'estudiaren 831 pacients (34% CU distal, 56% extensa). Mitjana de temps d'evolució de la CU = 19 ± 9 anys. Factors associats a CCR/displàsia: colangitis esclerosant (3%) i CCR familiar (7%). El 90% dels pacients havia rebut mesalazina. S'enregistraren 1.866 colonoscòpies (mediana per pacient = 1, IQR = 1-3). Mediana de temps d'evolució per a primera colonoscòpia = 11 anys (IQR = 6-16) en CU extensa i 13 anys (IQR = 10-18) en CU distal. Es detectaren 26 CCR (mediana de temps d'evolució de CU a la detecció de CCR = 11,5 anys; IQR = 4,75-20,25) i 262 casos de displàsia (28 d'alt grau -DAG- i 234 de baix grau/indeterminat per displàsia) en 160 pacients. La probabilitat acumulada de presentar CCR/DAG fou 1,2%, 2%, 4,8% i 11,1% als 5, 10, 20 i 30 anys, respectivament. La coexistència de colangitis esclerosant i el sexe masculí foren factors predictius independents de desenvolupament de CCR/DAG (RR: 13,5, IC 95%: 4,3 - 42, p < 0,017; i RR: 2,9, IC 95%: 1,2-7, p < 0,001, respectivament); prendre immunosuppressors i seguir un programa de cribratge foren factors protectors (RR: 0,23, IC 95%: 0,08-0,64, p = 0,005; i RR: 0,33, IC 95%: 0,15-0,72, p = 0,005, respectivament). El risc es va mantenir constant independentment del temps d'evolució de la CU.

CONCLUSIONS
 La incidència de CCR/DAG en el nostre medi sembla menor a la descrita clàssicament i el risc sembla existir des del diagnòstic de la malaltia. Són necessaris estudis prospectius per a optimitzar els programes de cribratge en aquesta població.

79 LESIONS CUTÀNIES EN PACIENTS AMB MALALTIA INFLAMATÒRIA INTESTINAL EN TRACTAMENT IMMUNOSUPRESSOR I/O BIOLÒGIC

Autors: Llaó J, Gómez Pastrana B, Gordillo J, Marin L, Puig L, Garcia Planella E.
Institució: Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau, Barcelona.

INTRODUCCIÓ
 La immunosupressió (IMS) pot augmentar la incidència d'infeccions cutànies i/o lesions cutànies de tipus inflamatori, però es disposa de poques dades al respecte.

OBJECTIUS
 Avaluat la incidència de lesions cutànies en pacients amb malaltia inflamatòria intestinal (MII) en el context de tractament amb tiopurines i/o biològics.

MÈTODES
 S'envià per correu postal una enquesta dirigida a conèixer la incidència de lesions cutànies a tots els pacients que havien rebut tiopurines i/o agents biològics en el nostre centre. S'intentà establir contacte telefònic amb aquells pacients que no respongueren. Sempre que fou possible, es van confirmar les dades a través de la revisió de la història clínica. Es recolliren dades epidemiològiques, clíniques i de tractament referides a la monoteràpia amb tiopurines i, separatament, al tractament biològic. Es tipificaren les lesions cutànies i els mètodes diagnòstics emprats, el tractament específic rebut i/o la retirada de la IMS.

RESULTATS
 Es disposa de dades de 195 pacients (144 amb malaltia de Crohn, 51 amb colitis ulcerosa) tractats amb tiopurines, dels quals 111 van rebre posteriorment tractament combinat (tiopurines + biològics). El 47% dels pacients presentaren lesions cutànies amb tiopurines, essent les més freqüents les berrugues (41%), les infeccions herpètiques (35%) i l'eczema seborreic (20%); es diagnosticaren 6 neoplàsies cutànies (3 espinocel·lulars, 3 basocel·lulars). En el 68% dels casos s'instaurà tractament específic i només es retiraren les tiopurines en el 4% dels casos. Durant el tractament combinat, el 47% va presentar lesions cutànies, essent les més freqüents els eczemes (27%), la psoriasis (17%) i les infeccions herpètiques (15%); es diagnosticaren 2 carcinomes basocel·lulars. En el 72% dels casos s'instaurà tractament específic i es retiraren els biològics en el 12%.

CONCLUSIONS
 La meitat dels pacients amb IMS presenta lesions cutànies. Mentre les tiopurines semblen afavorir les infeccions herpètiques, els agents biològics s'associa a una major incidència de lesions de tipus inflamatori. No s'evidència una elevada incidència de neoplàsies cutànies.

- Incidence of dysplasia and colorectal cancer in patients with Ulcerative Colitis included in the Spanish ENEIDA registry. J. Gordillo, E. Domènech, J. Panés, F. Gomollon, M. Andreu, M. Penalva, I. Vera, J. P. Gisbert, J. Barrio, M. Esteve, O. Merino, E. Garcia-Planella. *6th Congress of ECCO. Dublin, Febrer 2011.* (Comunicació oral). *J Crohns Colitis.* 2011 Feb;5(1):S11.

measuring IFX TLs before stopping IMM seems a reasonable option to help identify patients at increased risk of disease flare.

18
Junctional adhesion molecule-A is a new key regulator in colitis associated colon cancer

S. Vetrano^{1*}, E. Sala¹, C. Correale¹, A. Spinelli¹, V. Arena², A. Malesci¹, E. Dejana³, S. Danese¹. ¹Istituto Clinico Humanitas, Rozzano, Italy, ²Institute of Pathology, Catholic University of Rome, Rome, Italy, ³Department of Experimental Oncology, European Institute of Oncology, Milan, Italy

Junctional Adhesion Molecule-A (JAM-A) is a tight junction protein expressed by epithelial and endothelial cells. We have shown previously that JAM-A exerts a crucial role in controlling mucosal homeostasis by regulating the integrity and permeability of the intestinal epithelial barrier function. Emerging evidences have indicated an association between increased tight junction permeability of the colon epithelium and tumor development.

The aim of this study was to investigate the involvement of JAM-A in colitis-associated cancer (CAC).

JAM-A expression was analyzed by confocal microscopy in human colon cancer and control tissues and in four human colon cancer cell lines with distinct metastatic potential: CaCo-2, HT29, HCT116 and SW620. JAM-A^{-/-} and WT C57BL/6 mice were treated with azoxymethane and three oral cycles of 1.5% dextran sodium sulphate (DSS) each characterized by 7 days DSS exposure followed by 14 days of water. Mice were monitored daily for weight loss, fecal blood and diarrhea and a disease activity index (DAI) was calculated. The damage of murine colonic mucosa was evaluated by endoscopic and histological scores. The grades of histological mucosal lesion were identified as glandular intraepithelial neoplasia (GIN), indicating small clusters of dysplastic colonic crypts on the mucosal surface, low grade (LG) and high grade (HG) adenomas. Colonic murine sections were also stained for Ki67 and β -catenin expression, and apoptosis analysis was performed by TUNEL assay.

JAM-A protein was found to decrease significantly in human colon cancer surrounding cancer lesions, while no differences were observed in corresponding non-neoplastic mucosa compared to normal tissues. Interestingly, JAM-A expression was very low in HCT116, HT29 and SW620 cell lines compared to CaCo-2, with lowest expression in the metastatic colon cancer line SW620. JAM-A^{-/-} mice were significantly more susceptible to CAC as assessed by body weight loss ($p < 0.001$), DAI ($p < 0.001$), endoscopic and histological inflammation ($p < 0.05$). Furthermore, JAM-A^{-/-} mice showed a higher ($p < 0.01$) number of tumor incidence in the distal segment of the colon characterized by a high grade (HG) of differentiation in comparison to WT mice. Additionally, JAM-A^{-/-} mice displayed a significantly higher number of Ki-67-positive epithelial cells and TUNEL activity with increased nuclear localization of β -catenin.

These results demonstrate that the low levels of JAM-A correlate with increased incidence of tumor development and tumor aggressiveness. These findings suggest that epithelial JAM-A is a new regulator of colon cancerogenesis.

19

Incidence of dysplasia and colorectal cancer in patients with ulcerative colitis included in the Spanish ENEIDA registry

J. Gordillo^{1*}, E. Domènech², J. Panés³, F. Gomollón⁴, M. Andreu⁵, M. Penalva⁶, I. Vera⁷, J.P. Gisbert⁸, J. Barrio⁹, M. Esteve¹⁰, O. Merino¹¹, E. Garcia Planella¹. ¹Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain, ²Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain, ³Hospital Clinic i Provincial, Barcelona, Spain, ⁴Hospital Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, Spain, ⁵Hospital del Mar, Barcelona, Spain, ⁶Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet del Llobregat, Spain, ⁷Hospital Universitario Puerta del Hierro, Madrid, Spain, ⁸Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, Spain, ⁹Hospital Universitario Rio Hortega, Valladolid, Spain, ¹⁰Hospital Mútua de Terrassa, Terrassa, Spain, ¹¹Hospital de Cruces, Bilbao, Spain

Introduction: Patients with longstanding ulcerative colitis (UC) have an increased risk for the development of colorectal cancer (CRC), and colonoscopic surveillance to detect dysplasia and/or CRC is recommended. Recent studies suggest a reduction in CCR/dysplasia risk in UC in the last years, but this hasn't been accurately assessed.

Aims: To evaluate the incidence of dysplasia/CRC and associated risk factors in a large Spanish database (ENEIDA).

Material and Methods: 5,086 UC cases from the ENEIDA Registry were initially included. Patients in whom no colonoscopies were performed or did it before the diagnosis of UC were excluded. In addition to clinical and epidemiological features, endoscopic findings in terms of CRC and high-grade, low-grade or indeterminate dysplasia were recorded.

Results: 831 patients (34% left-sided UC, 56% extensive UC) were included. Median time from UC diagnosis was 19±9 years. Among known risk factors for CRC: primary sclerosing cholangitis (PSC) 3% and family history of CRC 7%. Ninety per cent of patients were on oral mesalazine at any time during UC course. A total of 1866 colonoscopies were performed (median per patient = 1, IQR=1-3). Median time from UC diagnosis to first colonoscopy was 11 years (IQR=8-16) for extensive UC, and 13 years (IQR=10-18) for left-sided UC. Twenty-six cases of CRC were found (median time from UC diagnosis to CRC diagnosis = 11.5 years, IQR=4.7-20.2; 27% of them within the first 8 years from UC diagnosis). Moreover, 262 dysplasias (26 high grade dysplasia – HGD – and 234 low grade/indeterminate for dysplasia) were found in 160 patients. The cumulative probability of developing HGD/CRC was 1.2%, 2%, 4.8% and 11.1% at 5, 10, 20, and 30 years of disease, respectively. The risk of HGD/CRC remained the same at any time during UC course. PSC and male gender were independent predictors for the development of HGD/CRC ([RR 13.5, IC95% 4.3-42; $p < 0.017$] and [RR 2.9, IC95% 1.2-7; $p < 0.001$], respectively); whereas the use of immunomodulators and being included in a colonoscopy surveillance program were independent protective factors ([RR 0.23, IC95% 0.08-0.64; $p = 0.005$] and [RR 0.33, IC95% 0.15-0.72; $p = 0.005$], respectively).

Conclusion: HGD/CRC incidence in Spain seems to be lower than previously reported in other areas. Otherwise, this risk seems to exist since UC diagnosis. Prospective, poblational studies are warranted in order to optimise colonoscopy surveillance programs.

- Incidencia de displasia y cáncer colorrectal en pacientes con colitis ulcerosa en España. registro ENEIDA. Jordi Gordillo, Eugeni Domènech, Julián Panés, Fernando Gomollón, Montserrat Andreu, Mireia Peñalva, Isabel Vera, Javier Pérez Gisbert, Jesús Barrio, Maria Esteve, Olga Merino, Esther Garcia-Planella. *XIII Reunión Nacional de la Asociación Española de Gastroenterología (AEG). Madrid, Març de 2011.* (Comunicació oral). *Gastroenterol Hepatol* 2011;34:182.

EVOLUCIÓN CLÍNICA TRAS LA RETIRADA DE INFLIXIMAB EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN TRATAMIENTO COMBINADO: MANTENIMIENTO DE LA RESPUESTA Y FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA

B. Oller^a, M. Mañosa^a, E. García-Planella^b, J. Gordillo^b, Y. Zabana^a, J.E. Naves^a, E. Cabré^a y E. Domènech^a

^aHospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona. ^bHospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Introducción: El tratamiento combinado (COMBO) con infliximab (IFX) y azatioprina (AZA) ha demostrado ser más eficaz que la monoterapia aunque presenta un peor perfil de seguridad y un coste más elevado.

Objetivos: Evaluar el impacto de la retirada de IFX en pacientes con EC luminal o CU, que hayan conseguido remisión clínica mantenida y curación mucosa con COMBO.

Métodos: Se identificaron todos los pacientes con EC luminal o CU en tratamiento COMBO durante = 1 año a los que se les había retirado IFX por haber obtenido remisión clínica, biológica y endoscópica. Se excluyeron aquellos con un seguimiento clínico posterior a la retirada de IFX < 1 año. Se consideró remisión clínica la desaparición de los síntomas, normalización de la proteína C reactiva juntamente a la retirada de esteroides. Se consideró remisión endoscópica la ausencia de lesiones activas.

Resultados: Se incluyeron 26 pacientes (13 mujeres), 16 con EC luminal y 10 con CU. El 50% de pacientes con EC eran fumadores durante el tratamiento. El 11,5% ya habían recibido IFX previamente. La mediana de infusiones de IFX recibidas fue de 9 (7-18). El tiempo medio de tratamiento COMBO fue de 14 meses (10-33). Siete pacientes (27%) presentaron recidiva tras una mediana de 11 meses (4-19), con una probabilidad acumulada de mantenerse en remisión del 74% al año y el 67% a los 3 años. A todos los pacientes que presentaron recidiva se les reinició IFX sin requerir ningún otro tratamiento de rescate y sin observar ningún efecto adverso ni reacción aguda a la infusión. El análisis univariado no identificó ningún factor asociado a la recidiva.

Conclusiones: Más de dos tercios de los pacientes con EII que han obtenido curación mucosa con IFX+AZA y a los que se les ha retirado IFX, mantienen la remisión clínica a medio plazo únicamente con AZA.

INCIDENCIA DE DISPLASIA Y CÁNCER COLORRECTAL EN PACIENTES CON COLITIS ULCEROSA EN ESPAÑA. REGISTRO ENEIDA

J. Gordillo^a, E. Domènech^b, J. Panés^c, F. Gomollón^d, M. Andreu^e, M. Peñalva^f, I. Vera^g, J. Pérez Gisbert^h, J. Barrioⁱ, M. Esteve^j, O. Merino^k y E. García-Planella^l

^aHospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. ^bHospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona. ^cHospital Clinic, Barcelona. ^dHospital Universitario Lozano Blesa, Zaragoza. ^eHospital del Mar, Barcelona. ^fHospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet del Llobregat. ^gHospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid. ^hHospital Universitario de la Princesa, Madrid. ⁱHospital Universitario Río Ortega, Valladolid. ^jHospital Mútua de Terrassa, Barcelona. ^kHospital de Cruces, Bilbao.

Introducción: Los pacientes con colitis ulcerosa (CU) tienen un riesgo incrementado de presentar cáncer colorrectal (CCR) en comparación con la población general. Estudios recientes sugieren una disminución de este riesgo en los últimos años; además, en nuestro medio esta incidencia es poco conocida, si bien algunos estudios sugieren que es menor a la descrita en la literatura.

Objetivo: Evaluar la incidencia de displasia/CCR y factores de riesgo relacionados en los pacientes con CU en España incluidos en el Registro ENEIDA.

Pacientes y métodos: De un total de 5.086 pacientes con CU, se excluyeron aquellos en los que no se registraron colonoscopias y aquellas colonoscopias registradas antes del diagnóstico de la CU. Se analizaron datos clínicos y epidemiológicos así como los hallazgos endoscópicos de CCR y de cualquier tipo de displasia.

Resultados: Se incluyeron 831 pacientes (34% CU izquierda 56% CU extensa). El tiempo medio de evolución de la CU fue = 19 ± 9 años. Entre los factores de riesgo asociados a CCR en la CU se encontró: 3% casos de colangitis esclerosante primaria (CEP) y 7% de antecedentes familiares de CCR. Un 90% de los pacientes recibieron mesalazina oral en algún momento de la enfermedad. Se realizaron un total de 1866 colonoscopias (mediana por paciente = 1, IIQ = 1-3). La mediana de tiempo de evolución de la enfermedad en la primera colonoscopia fue de 11 años (IIQ = 8-16) para la CU extensa y 13 años (IIQ = 10-18) para la CU izquierda. Se detectaron 26 casos de CCR (mediana de tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad al diagnóstico de CCR = 11,5 años, IIQ = 4,7-20,2; 27% de los casos detectados en los 8 primeros años de evolución de la CU). Se detectaron además 262 casos de displasia en 160 pacientes (26 casos de displasia de alto grado [DAG] y 234 casos de indeterminada/displasia de bajo grado). La probabilidad acumulada de desarrollar DAG/CCR fue 1,2%, 2%, 4,8% y 11,1% a los 5, 10, 20, y 30 años de evolución de la CU, respectivamente. La CEP y el sexo masculino fueron factores predictores independientes de desarrollar DAG/CCR ([RR 13,5, IC95% 4,3-42; p < 0,017] y [RR 2,9, IC95% 1,2-7; p < 0,001], respectivamente); por otro lado, el uso de inmunomoduladores y estar incluido en un programa de seguimiento endoscópico fueron factores protectores independientes del desarrollo de DAG/CCR ([RR 0,23, IC95% 0,08-0,64; p = 0,005] y [RR 0,33, IC95% 0,15-0,72; p = 0,005], respectivamente).

Conclusiones: La incidencia de CCR/DAG en nuestro medio parece menor a la descrita clásicamente. Además, parece que el riesgo de desarrollar CCR se encuentra presente desde el diagnóstico de la enfermedad. Son necesarios estudios prospectivos poblacionales para intentar optimizar la vigilancia endoscópica en estos pacientes.

SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES Y ANTI-TNF DURANTE EL EMBARAZO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

M.J. Casanova^a, M. Chaparro^a, E. Iglesias^b, L. Rodrigo^c, E. Domènech^d, X. Calvet^e, E. García-Planella^f, F. Bermejo^g, C. Taxonera^h, M. Barreiro de Acostaⁱ, S. García^j, D. Ginard^k, M. López^l, E. Garrido^m, M. Gómezⁿ, J.L. Pérez-Calle^o, C. Saro^p, M. Piqueras^q, B. Beltrán^r, M. Esteve^s, B. Botella^t, C. Dueñas^u, A. Ponferrada^v, V. García^w, J. Maté^x y J.P. Gisbert^y

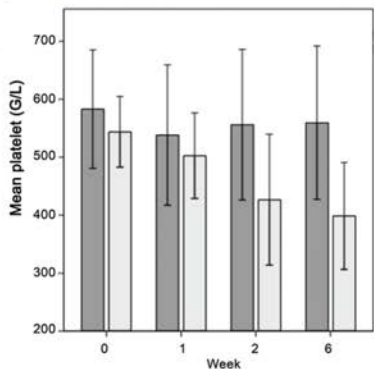
^aHospital de la Princesa, Madrid. ^bHospital Reina Sofía, Córdoba. ^cHospital Central de Asturias, Oviedo. ^dHospital Germans Trias i Pujol, Badalona. ^eHospital Parc Taulí, Barcelona. ^fHospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. ^gHospital de Fuenlabrada, Madrid. ^hHospital Clínico San Carlos, Madrid. ⁱHospital de Santiago, A Coruña. ^jHospital Miguel Servet, Zaragoza. ^kHospital Son Dureta, Palma de Mallorca. ^lHospital de Galdakao, Vizcaya. ^mHospital Ramón y Cajal, Madrid. ⁿHospital Virgen de las Nieves, Granada. ^oHospital Fundación Alcorcón, Madrid. ^pHospital de Cabueñes, Gijón. ^qConsortio Sanitario Terrassa, Barcelona. ^rHospital La Fe, Valencia. ^sHospital Mútua de Terrassa, Barcelona. ^tHospital Infanta Cristina, Madrid. ^uHospital San Pedro de Alcántara, Cáceres. ^vHospital Infanta Leonor, Madrid.

Introducción: Aproximadamente el 25% de las mujeres con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) concebirá tras el diagnóstico de la enfermedad. El uso de fármacos inmunosupresores y anti-TNF es controvertido, ya que la experiencia con estos fármacos durante el embarazo es limitada.

- Incidence of dysplasia and colorectal cancer in patients with Ulcerative Colitis included in the Spanish ENEIDA registry. J. Gordillo, E. Domenech, J. Panes, F. Gomollon, M. Andreu, M. Peñalva, I. Vera, J. P. Gisbert, J. Barrio, M. Esteve, O. Merino, E. Garcia-Planella. *2011 Digestive Disease Week, Chicago, Maig 2011.* (Pòster). *Gastroenterology*, Volume 140, Issue 5, Supplement 1, May 2011, Pages S-266-S-267.

AGA Abstracts

were exclusion criteria. Patients were randomized to receive a total amount of 1500mg iron as ferric carboxymaltose (Fertinject®, Vifor International, Switzerland) or placebo, given as three weekly infusions at week 0, 1 and 2. The primary study endpoint was a >25% drop of platelets at week 6, secondary endpoints included total platelet levels, inflammation parameters, megakaryopoietic growth factors (IL-3, IL-6, IL-11, and thrombopoietin) and erythropoietin as well as platelet aggregation and platelet activation markers. Results: A total of 26 patients were randomized (16 iron, 15 placebo), 15 were available for the per protocol analysis. Mean platelet counts dropped upon ferric carboxymaltose but not upon placebo (544 G/L [SD 61] to 399 G/L [92] vs. 583 G/L [102] to 579 G/L [132]; p=0.002). A drop in platelets >25% (primary endpoint) was observed in four out of eight (50%) and in one out of seven patients (14%), respectively (p=0.143). Inflammatory parameters, disease activity and megakaryopoietic growth factors remained unchanged. EPO levels decreased in the FCM group while remaining high in the placebo group without reaching statistical significance (p=0.062). Platelet aggregation and platelet P-selectin expression decreased significantly upon ferric carboxymaltose treatment. Conclusion: Iron replacement therapy counteracts secondary thrombocytosis and platelet activation in IBD, which are likely caused by iron deficiency. This may influence therapy not only in IBD patients, but also in other cohorts with a high thromboembolic risk and iron deficiency, such as post-surgery patients and post-natal women.



Sa1257

Safety of Immunomodulators and Anti-TNF Drugs for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease (IBD) During Pregnancy

Maria José Casanova, Maria Chaparro, Eva Iglesias Flores, Luis Rodrigo, Eugeni Domènech, Xavier Calvet, Esther Garcia-Planella, Fernando Bermejo, Carlos Taxonera, Manuel Barreiro-de Acosta, S. García, Daniel Ginard, Jose Luis Gabriada, Elena Garrido, Maria Gomez-García, Jose L. Perez-Calle, Cristina Saro, Marta Piqueras, Belen Beltran, Maria Esteve, Belén Botella, Carmen Duenas, Valle García-Sánchez, J. Mate, Javier P. Gisbert

BACKGROUND: Approximately 25% of women with IBD will conceive after the diagnosis of the disease. The majority of medications used for the treatment of IBD are not associated with significant adverse effects. However, the safety of other agents for treating IBD, such as immunomodulators and anti-TNF drugs, is more controversial, as the experience with these drugs during pregnancy is limited. **AIM:** To assess the safety of immunomodulators and anti-TNF drugs for the treatment of IBD during pregnancy. **METHODS:** Retrospective, multicenter, case-control study. Cases were considered those pregnancies developed with the IBD patient on immunomodulators or anti-TNF drugs during pregnancy or during the 6 months before conception, and controls those in which the mother with IBD did not receive these drugs either during pregnancy or the 6 months before conception. Data were obtained from the review of medical records and by an interview with the patient when additional information was necessary. A favourable Pregnancy Outcome (PO) was considered if pregnancy had developed without obstetric complications in the mother and in the newborn. **RESULTS:** 312 pregnancies have been included: 202 pregnancies in the case group and 110 pregnancies in the control group. 58% of mothers had Crohn's disease (CD) and 29% had active disease during pregnancy. 15% of pregnancies were exposed to anti-TNF drugs (infliximab 11%, adalimumab 3%, certolizumab 1%) and 58% to immunomodulators (azathioprine 54%, mercaptopurine 3% and methotrexate 1%). The characteristics of the mothers were similar in both groups except for the type of IBD, with higher prevalence of CD among cases (71% vs. 33%, p<0.001) and also a higher prevalence of surgery due to IBD among cases (36% vs. 9%, p<0.001). The prevalence of unfavourable PO was higher in control than in cases group (37% vs. 24%, p=0.02). The distribution of pregnancy and newborn complications in cases and controls were as follow: spontaneous abortion (10% vs. 17%, p=0.06), preterm delivery (4% vs. 12%, p=0.01), cesarean section (26% vs. 21%, p=0.4), instrumental delivery (4% vs. 3%, p=0.08), low birth weight (6% vs. 10%, p=0.2), ICU admission (3% vs. 3%, p=0.8), and malformations (1% vs. 0%, p=0.6). In the multivariate analysis, the treatment with immunomodulators (OR=0.3; 95%CI=0.2-0.6) and having CD (vs. ulcerative colitis) (OR=0.5; 95%CI=0.3-0.9) were the only predictors of favourable PO. The treatment with anti-TNF drugs was not associated with an unfavourable PO (OR=1.1; 95%CI=0.6-2.3). **CONCLUSIONS:** The treatment with immunomodulators and anti-TNF drugs do not seem to increase the risk of complications during pregnancy and are safe for the newborn

AGA Abstracts

Sa1258

Early Diagnosis of Otitis Media is Associated With Childhood IBD Risk: A Population-Based Analysis

Souradet Y. Shaw, James F. Blanchard, Charles N. Bernstein

Introduction: We have previously demonstrated a relationship between antibiotic use and pediatric IBD in Manitoba, with otitis media (OM) the most common condition associated with antibiotic prescriptions. Building on this research, and using a larger sample size, we sought to investigate whether a previous diagnosis of OM was associated with childhood IBD. Further, we can only assess antibiotic use back to 1995, but we can track all visits back to 1984. **Methods:** This was a case-control study using the University of Manitoba IBD Epidemiological Database (UMIBDED). The UMIBDED is a population-based administrative database of all Manitobans with IBD, with details of hospital and physician visits since 1984. All IBD cases (and their controls) <19 yrs at first diagnosis and who had been registered with the single universal health provider within 90 days of their birth were included in the analyses. Controls were matched to cases on the basis of age (+/- 1 year), sex and region of residence at time of diagnosis, as well having lived continuously in Manitoba prior to IBD diagnosis. Conditional logistic regression models were fitted to the data, with OM diagnosis before the age of 3 used as the main variable of interest. In addition to age, sex and region, models were adjusted for physician utilization. Results: 6,000 individuals (592 cases, 5,408 controls) met eligibility criteria. Of cases, 377 had Crohn's disease (CD) and 215 had UC. A total of 43% (n=254) of cases had at least one previous diagnosis of OM before their 3rd birthday, compared to 39% (n=2,103) of controls. In multivariable models adjusting for age, sex, region and physician visits, those having an OM diagnosis were at 1.6 times the odds (95%CI 1.2-2.2, p=0.002) of being an IBD case. When stratified by type of IBD (i.e., UC vs. CD), only CD remained statistically significant (AOR: 1.9, 95%CI: 1.3-2.8, p=0.002). A statistically significant association was detected when examining only those with an OM diagnosis in their first year of life (AOR: 1.4, 95%CI: 1.0-1.8, p=0.024). However, no statistically significant association was detected between IBD and OM for those whose first OM diagnosis occurred after their 3rd birthday (AOR: 1.1, 95%CI: 0.9-1.3, p=0.610). **Conclusion:** This study demonstrated a moderate association between OM diagnosed in early childhood and IBD, with the relationship reaching statistical significance for those diagnosed with CD only. The lack of association between OM and IBD after an individual's 3rd birthday suggests infancy and early childhood as important periods for the development of some forms of IBD. It remains unclear whether OM or the antibiotics used to treat it are etiologically important, but the lack of association after age 3 is suggestive of antibiotic treatment at a time of gut flora vulnerability may be the key connection.

Sa1259

Antibiotic Prescriptions Two to Five Years Prior to Diagnosis is Associated With Inflammatory Bowel Disease Risk: A Population-Based Analysis

Souradet Y. Shaw, James F. Blanchard, Charles N. Bernstein

Introduction: Imbalances in normal gut flora may underlie some forms of inflammatory bowel disease (IBD). Use of antibiotics has been linked to changes in commensal gut flora, as well as development of IBD. We have previously demonstrated an association between antibiotic use and pediatric IBD in our geographic setting. Extending this research, we sought to investigate whether prior use of antibiotics is associated with both childhood and adult-onset IBD. **Methods:** This was a case-control study using the University of Manitoba IBD Epidemiological Database (UMIBDED). The UMIBDED is a population-based administrative database of all Manitobans with IBD, with details of hospital and physician visits since 1984, and all prescription drug dispensations since 1995. IBD cases diagnosed between fiscal year (FY) 2001/02 and 2007/08 with available drug dispensation information up to 5 years prior to IBD diagnosis were included in the analyses. The definition of antibiotic use was based on Anatomical Therapeutic Chemical Classification code J01, excluding intravenous administrations. Controls were matched to cases on the basis of age (+/- 1 year), sex and region of residence at time of diagnosis, as well having lived continuously in Manitoba for the 5 year period prior to IBD diagnosis. Conditional logistic regression models were fitted to the data, with various measures of antibiotic dispensations used as the predictor variable. In addition to age, sex and region, models were adjusted for non-antibiotic prescriptions and physician utilization. Results: A total of 24,580 individuals (2,234 cases, 22,346 controls) met eligibility criteria. Of these, 1,025 had Crohn's disease and 1,109 had ulcerative colitis (UC). IBD cases averaged 3.9 (SD=6.1) antibiotic dispensations 2 to 5 years prior to case date; controls averaged 2.6 (SD=3.8) dispensations. In multivariable models, those receiving 3 or more antibiotic dispensations 2 years prior to IBD case date were at 1.5 times the odds (95% CI 1.3-1.8, p<0.0001) of being an IBD case, while at 5 years the odds ratio was 1.3 (95% CI: 1.1-1.6, p<0.001). Heightened risk was independent of UC or Crohn's disease status, although the association was nominally stronger with UC. Of all antibiotic types, Metronidazole use 2-5 years prior to diagnosis was most strongly associated with IBD status (AOR: 2.9, 95%CI: 2.2-3.7, p<0.0001). **Conclusion:** We were able to demonstrate a consistent and significant association between antibiotic use and IBD. Further study is needed to examine whether this association is confounding or causal in nature.

Sa1260

Incidence of Dysplasia and Colorectal Cancer in Patients With Ulcerative Colitis Included in the Spanish Eneida Registry

Jordi Gordillo, Eugeni Domènech, Julian Panes, Fernando Gomollon, Montserrat Andreu, Mireia Peñaiva, Isabel Vera, Javier P. Gisbert, Jesus Barrio, Maria Esteve, Olga Merino, Esther Garcia-Planella

Background: Patients with ulcerative colitis (UC) have an increased risk for the development of colorectal cancer (CRC); although recent studies suggest a reduction in this risk in the last years, it hasn't been accurately assessed. **Aims:** To evaluate the incidence of dysplasia/CRC and associated risk factors in a large Spanish database (ENEIDA). **Methods:** All the 5,086 UC cases from the ENEIDA Registry were initially included. Patients in whom no colonoscopy was performed or did it before the diagnosis of UC were excluded. **Clinical,**

S-266

----- Risc de displàsia còlica a la colitis ulcerosa -----

epidemiological features and endoscopic findings in terms of CRC and high-grade (HGD), low-grade or indeterminate (LGD) dysplasia were recorded. Results: 831 patients (34% left-sided, 56% extensive UC) were included. Median follow-up from UC diagnosis was 19±9 years. Among known risk factors for CRC: primary sclerosing cholangitis (PSC) 3% and familial history of CRC 7%. 90% of patients took oral mesalazine at any time during UC course. In all, 1,866 colonoscopies were performed (median per patient=1, IQR=1-3). Median time from UC diagnosis to first colonoscopy was 11 years (IQR=8-16) for extensive UC and 13 years (IQR=10-18) for left-sided UC. Twenty-six cases of CRC were found (median time from UC diagnosis to CRC diagnosis=11.5 years, IQR=4.7-20.2), 27% of them within the first 8 years from UC diagnosis. One-hundred and six One-hundred and sixty patients y patients had 262 dysplasias (26 HGD and 234 LGD). The cumulative probability of developing HGD/CRC was 1.2%, 2%, 4.8% and 11.1% at 5, 10, 20, and 30 years of disease, respectively. PSC and male gender were independent predictors for the development of HGD/CRC (RR13.5, IC95% 4.3-42, p<0.017) and [RR2.9, IC95% 1.2-7, p<0.001], respectively). The use of immunomodulators and being included in a colonoscopy surveillance program were independent protective factors ([RR0.23, IC95% 0.08-0.64; p=0.005] and [RR0.33, IC95% 0.15-0.72; p=0.005], respectively). Conclusion: HGD/CRC incidence in Spain seems to be lower than previously reported in other areas and this risk seems to exist since UC diagnosis. Prospective, population-based studies are warranted in order to optimise colonoscopy surveillance programs.

Sa1261

Prenatal and Birth Characteristics and Risk of Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease

Susan Hutless, De-Kun Li, Melvin B. Heyman, Theodore M. Bayless, Oren Abramson, Lisa J. Herrinton

BACKGROUND & AIMS: To assess the relationship between prenatal exposures and birth characteristics, and the risk of pediatric-onset IBD. **METHODS:** We conducted a nested case-control study of 189 cases aged ≤18 years and 3,081 age- and membership-matched controls born at a Kaiser Permanente Northern California facility between 1984 and 2006. Cases were diagnosed with IBD between 1996 and 2006. The incidence date for all cases was adjudicated by one of seven pediatric gastroenterologists trained for the purpose of the study and using a standardized chart review instrument. We obtained prenatal and birth characteristics from the electronic clinical records of the mother and child including birth weight, gestational age, Apgar score, length of hospitalization, gravidity, parity, breast and formula feeding, cigarette smoke exposure, multiple birth, cesarean section, jaundice or hemolytic disorder, respiratory distress during birth, maternal hypertensive disorders, maternal diabetes, maternal overweight, assisted reproductive technology use, known or suspected fetal abnormality affecting management of the mother, placental or amniotic problems, maternal infection and maternal IBD. Conditional logistic regression was used to assess the associations between these factors and risk of incident IBD, Crohn's disease and ulcerative colitis. **RESULTS:** Maternal IBD (odds ratio [OR] 5.1, 95% confidence interval [CI] 2.0 - 12.9) and white race (OR 2.3, 95% CI 1.6 - 3.2) were the only factors statistically associated with pediatric-onset IBD. Maternal age <20 years (OR 2.0, 95% CI 0.8 - 4.7) and gestational hypertension (OR 1.7, 95% CI 1.0 - 2.7) were associated with pediatric-onset IBD, but did not achieve statistical significance. **CONCLUSIONS:** Maternal history of IBD and higher risk population group (white versus non-white) were the only characteristics, of those that we examined, that were associated with development of pediatric IBD in this well-documented population of cases and matched controls.

Sa1262

Decreasing Rates of Hospital Admissions for Inflammatory Bowel Disease Between 2000 and 2009

Carlos Taxonera, Juan L. Mendoza, Dulce M. Cruz-Santamaría, Natalia López-Palacios, Cristina Alba, Norberto Mañas, María A. Tejero, María M. Cártes, Manuel Díaz-Rubio

BACKGROUND & AIMS: Although few patients require hospitalization for inflammatory bowel disease (IBD), they tend to generate high resource utilization and account for most of the total costs. In addition, hospitalization negatively affects the patients' quality of life (QOL). In studies performed in Europe up to 18% of IBD patients require medical hospitalization per year. The aim of this study was to evaluate trends in the medical hospitalization rates in a cohort of IBD patients managed in a specialized IBD unit whose novel approach to management of these patients includes open access visit follow-up and a close coordination with emergency services. **METHODS:** The unit comprises a specialized team of health-care personnel, expert in the treatment of IBD, and caters to a catchment population of 530,000. The annual rate of medical hospitalizations for IBD respect to the registered patient pool of the unit was evaluated between 2000 and 2009. The registered patient pool included only those patients with confirmed diagnosis of IBD according to standard criteria and with at least one visit during the last 18 months. We extracted from an integrated claim database all inpatients whose hospital discharge reports included ICD-9-CM codes 555 (Crohn's disease [CD]) and 556 (ulcerative colitis [UC]) among the top three discharge diagnoses and only medical hospitalizations were recorded. Those patients whose first and second diagnoses were considered unrelated to IBD complications were excluded. Medical hospitalization rate for IBD per 100,000 inhabitants and disease-specific hospitalization rates were also assessed. **RESULTS:** The number of patients in the IBD patient pool increased from 431 patients in 2000 to 1202 in 2009, when it comprised 646 men (53.7%), 596 had UC, 570 had CD and 36 had indeterminate colitis. As shown in the table, there was a two-step reduction in admissions rate (between 2001 and 2003-2006 and between 2006 and 2007-2009) with significant odds ratios (relative to the year 2000 and 2003-2009*, and between 2006 [OR: 1] and 2007-2009** [OR: 0.6, 95% CI 0.4-0.9]) and significant linear trend (p<0.001). In 2009 the medical hospitalization rate for IBD was 8.9 per 100,000 inhabitants (5.8 per 100,000 for CD and 3 per 100,000 for UC). Hospitalization for CD accounted for two-thirds of the admissions throughout the study period. **CONCLUSION:** Medical hospitalization rates for IBD decreased within a 10-year period. Hospitalization rates in the last 3 years are lower than those described elsewhere. An associated reduction in the direct and indirect costs of IBD would be expected along with an improvement in the patients' QOL.

Table: IBD patients pool, medical admissions, admission/pool rates and odds ratio (95% CI)

Year	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Patients	431	492	580	704	807	912	997	1085	1158	1202
Admissions	57	72	59	43	50	61	58	39	43	47
Admission rate	13.2%	14.6%	10.2%	6.1%	6.2%	6.6%	5.3%	3.4%	3.4%	3.6%
OR (95% CI)	1	1.1 (0.8-1.5)	0.8 (0.5-1.0)	0.5 (0.3-0.7)*	0.5 (0.3-0.7)*	0.5 (0.3-0.7)*	0.4 (0.2-0.6)*	0.3 (0.2-0.4)*	0.3 (0.2-0.4)*	0.3 (0.2-0.4)*

Sa1263

Decreasing Colectomy Rates for Ulcerative Colitis Patients Following Increased Utilization of Immunomodulators and Biologics: A Population-Based Time Trend Study

Gilad G. Kaplan, Shanika De Silva, Christopher Ma, James N. Hubbard, Marie-Claude Proulx, Subrata Ghosh, Remo Panaccione

Purpose: The rates of colectomy for ulcerative colitis (UC) have remained stable over time. However, with greater use of immunomodulators and the introduction of infliximab for UC, we studied whether colectomy rates for UC patients have changed. **Methods:** Population-based surveillance was conducted between January 1, 1997 and December 31, 2009 to identify all adults (≥ 18 years) living in the Calgary Health Zone with a discharge abstract code for UC and a colectomy. All medical charts were reviewed to confirm the diagnosis and to record drug utilization for azathioprine/6-mercaptopurine (AZA/6-MP) and infliximab. For each year, we determined the proportion of UC patients who underwent a colectomy and were prescribed AZA/6-MP and/or infliximab. The yearly incidence of colectomy for UC was calculated by dividing the annual total number of colectomies by the annual population size for the Calgary Health Zone. Temporal changes in colectomy rates were evaluated using generalized linear regression models that assumed a Poisson distribution and adjusted for age and sex. The analysis was secondarily stratified by emergency versus elective colectomies. **Results:** Colectomies were performed in 455 UC patients living in the Calgary Health Zone between 1997 and 2009. Immunomodulator use ranged from 12% to 21% from 1997 to 2003, whereas after 2004 between 38% and 49% of UC patients were prescribed AZA/6-MP prior to undergoing a colectomy. From 2005 to 2009 infliximab was used between 4% and 48% of UC patients prior to undergoing a colectomy. Between 1997 and 2009 the incidence rate of colectomy for UC significantly decreased (p<0.01) from 4.2 to 3.3 per 100,000 person-years, respectively (Figure). Over the 13 year study period, the estimated annual average percent decrease in colectomy rates was -4.0% (95% CI: -2.0, -7.0, p<0.01) with the greatest decline occurring after 2004. The annual average percent decrease was predominantly observed among elective colectomy (-7.0%; 95% CI: -4.0%, -11.0%; p<0.01), whereas emergency colectomy rates did not significantly change (-1.0%; 95% CI: -5.0%, 2.0%). **Conclusions:** Colectomy rates in UC patients have decreased significantly since greater utilization of immunomodulators and the introduction of infliximab as a treatment option. The predominant drop in colectomy rates were observed in elective colectomies.

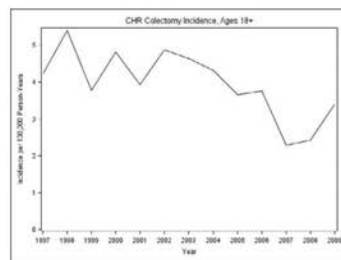


Figure: Colectomy rates from 1997 to 2009.

Sa1264

Mortality of Inflammatory Bowel Disease (IBD): A Study of Data From the French National Health Insurance System in 2008

Antoine Racine, Aurelie Boutrelle, Alain Weill, Philippe Ricordeau, Marie-Christine Boutron-Ruault, Hubert Allemand, Franck Carbonnel

Aim: Studies performed in population-based registries suggest an increased risk of mortality in Crohn's disease (CD; SMR, 1.39; 1.30-1.42; Inflamm Bowel Dis 2010; 16: 347) but not in Ulcerative Colitis (UC; SMR 1.1; 0.9-1.1; Am J Gastroenterol 2007; 102: 609). Available data come from small cohorts, with a long follow up that started long before immunosuppressive and anti-TNF α agents became widely used. Additionally, there are important geographical variations in mortality rates. The aim of this study was to assess mortality rates in CD and UC subjects in French metropolitan territory in 2008, using data from the French national health insurance (NHI). **Material and Methods:** The study population consisted in the 48.9 million people affiliated to the general fund of the NHI which accounts for 77% of the population living in France. We selected people declared as having CD or UC, alive on December 31st, 2007. We collected the number of deaths observed in 2008 (vital status was checked from the French national institute for statistics database). The crude death rate was the ratio of the observed number of deaths over the total number of subjects declared as IBD and the age standardized mortality ratio (SMR) was estimated using

- Incidencia de adenomas en pacientes con colitis ulcerosa. Jordi Gordillo, Yamile Zabana, Esther Garcia-Planella, Míriam Mañosa, Jordina Llaó, Jaume Boix, Sergio Sáinz, Isabel Ojanguren, Francesc Josep Sancho, Eduard Cabré, Carlos Guarner, Eugeni Domènech. *XIII Reunión Nacional de la Asociación Española de Gastroenterología (AEG). Madrid, Març de 2010. (Pòster). Gastoenterol Hepatol 2010;33:250.*

delgado (2) o criterios endoscópicos (4), sin que existiera relación con el tipo de EPA.

Conclusiones: La EPA en la CU no se asocia a una probabilidad elevada de cambio de diagnóstico por otros criterios, ni a un curso más agresivo de la enfermedad luminal.

INCIDENCIA DE ADENOMAS EN PACIENTES CON COLITIS ULCEROSA

J. Gordillo^a, Y. Zabana^b, E. García-Planella^a, M. Mañosa^b, J. Llaó^a, J. Boix^a, S. Sáinz^a, I. Ojanguren^b, F.J. Sancho^a, E. Cabré^a, C. Guarner^a, E. Domènech^b

^aHospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. ^bHospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona

Introducción: Existe un aumento en la incidencia de cáncer colorrectal (CCR) en los pacientes con colitis ulcerosa (CU) de larga evolución respecto a la población general. El desarrollo de adenomas, lesión precursora de CCR y con una prevalencia en series endoscópicas del 25% en la población general, no ha sido adecuadamente evaluado en pacientes con CU: diferentes estudios señalan una incidencia entre 2,8% y 4,5%

Objetivo: evaluar la incidencia de adenomas colónicos (AC) y CCR en pacientes con CU.

Pacientes y métodos: Se identificaron todos los pacientes con CU controlados en 2 centros terciarios e identificados de las respectivas bases de datos y se registraron los resultados de cada colonoscopia, independientemente de su indicación, tiempo de evolución o extensión de la CU, así como los hallazgos histológicos de las diferentes lesiones encontradas, los factores de riesgo para adenoma, CCR y displasia, y los datos clínicos y de tratamiento de la enfermedad. Sólo se excluyeron aquellas colonoscopias realizadas antes de los 40 años de edad y las rectoscopias.

Resultados: Se incluyeron 478 pacientes (54% hombres); la media de edad al diagnóstico de la CU fue de 44 ± 14 años y la extensión de la CU al diagnóstico fue 31% proctitis, 44% izquierda y 25% extensa, presentando un 21% progresión proximal durante el seguimiento. Entre los factores de riesgo conocidos para CCR, el 10% de los pacientes presentaban antecedentes familiares de EII, el 10% de CCR, el 0,6% antecedente familiar de AC, 1% de los pacientes presentaban colangitis esclerosante primaria concomitante y un 14% historia de tabaquismo. Un 55% estaban incluidos en el programa de vigilancia endoscópica para la detección de displasia. Se registraron un total de 1485 colonoscopias (mediana por paciente 2, IIC: 1-4). Se detectaron 77 AC en 45 pacientes (9,4% del total; tiempo medio de evolución de la CU de 13,4 ± 9 años y edad media de 59 ± 10 años en el momento de la detección del primer adenoma) y 8 casos de CCR (1,6% del total; tiempo medio de evolución de la CU de 6,2 ± 7 años y edad media de 62 ± 10 años; 5 casos sobre pólipos adenomatosos, en dos pacientes coincidiendo con colonoscopia diagnóstica de la enfermedad). En 23 pacientes, 28 de los adenomas fueron de alto riesgo (≥ 10 mm, con componente vellosos o con displasia de alto grado). Se detectaron 14 casos de displasia (13 de bajo grado y 1 indeterminada para displasia). La probabilidad acumulada de hallar AC fue del 0,3% 0,7% 2,1% 4,1% y 7,7% a los 0, 10, 20, 30 y 40 años, respectivamente, de evolución de la CU. El hallazgo de AC se asoció a un consumo de más de 6 meses de 5ASA (p = 0,019) y a la inclusión en un programa de cribado de displasia (p < 0,001), así como a un mayor número de colonoscopias realizadas (2,86 ± 2 vs 5,44 ± 2,8, p < 0,001).

Conclusiones: La incidencia de AC en los pacientes con CU en nuestro medio es menor a la descrita en la población general, si bien parece algo mayor a la descrita en otros estudios.

INFECCIONES INTESTINALES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL: FRECUENCIA Y POTENCIAL INFLUENCIA EN DESENCADENAR BROTES DE LA ENFERMEDAD

F. Bermejo^a, A. Algaba^a, I. Guerra^a, I. García-Arata^b, S. García-Garzón^a, P. Valer^a, B. Riqueras^a, C. Vilar^a, A. Bermejo^a, J.L. Rodríguez-Agulló^a

^aDigestivo, ^bMicrobiología, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid

Objetivo: Se ha descrito que las infecciones intestinales pueden desencadenar brotes en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), y que la EII es un factor de riesgo independiente para la infección por *Clostridium difficile*. Nuestro objetivo fue evaluar tanto la incidencia de infecciones intestinales en pacientes con EII en actividad como los factores de riesgo potenciales y conocer qué gérmenes son los más frecuentes en nuestro medio.

Métodos: Estudio prospectivo de un año de seguimiento en pacientes con EII y sospecha clínica de recidiva que acuden a nuestro hospital. De cada paciente se obtuvieron muestras de heces en las que se realizaron un cultivo, examen de parásitos y determinación de toxina de *Clostridium difficile*. Además, se analizaron los factores de riesgo potenciales, la evolución clínica y las acciones tomadas.

Resultados: Se incluyeron 83 episodios en 71 pacientes, 41 con enfermedad de Crohn (EC) y 30 con colitis ulcerosa (CU). El tiempo medio de evolución de EII hasta la inclusión en el estudio fue de 60 meses (rango intercuartil 12-144). La edad media fue 40 ± 13 años, 65% mujeres. Se encontraron siete infecciones intestinales (el 9,8% de los pacientes, IC95% 4-19% el 8,4% de los episodios IC95% 3-16%). Los gérmenes causantes fueron *Campylobacter sp* (n = 2, 1 EC 1 CU), *Clostridium difficile* (n = 2, CU), *Gardia Lamblia* (n = 1, EC), *Strongyloides stercoralis* (n = 1, EC) y *Blastocystis hominis* (n = 1, EC). Todos los pacientes excepto uno padecían una EII con afectación de colon. Al analizar los potenciales factores de riesgo, encontramos que 5 de los pacientes con infección intestinal (83%) estaban siendo tratados con corticoides y/o inmunosupresores (azatioprina, anti-TNF) y que uno de ellos también había estado hospitalizado en fechas recientes. Los pacientes con infección intestinal demostrada fueron tratados con el antibiótico específico y aunque en todos los casos la evolución fue favorable, dos de ellos requirieron hospitalización (las dos infecciones por *Clostridium difficile*). Las infecciones intestinales no desencadenaron brotes de EII en ningún caso. En los pacientes en los que no se detectó ninguna infección intestinal específica (90% de los casos incluidos, IC95% 80-95%), el 30% tuvo una diarrea aguda inespecífica autolimitada y el resto fue diagnosticado de brote de su EII y recibió el tratamiento específico para ello.

Conclusiones: En torno al 10% de los pacientes con EII presentan infecciones intestinales significativas. Este hecho no parece desencadenar brotes de EII, pero la infección por *Clostridium difficile* incrementa la probabilidad de hospitalización. El diagnóstico de estas infecciones es necesario para administrar el tratamiento antibiótico específico y evitar la confusión con brotes de EII.

LA FRACCIÓN RICA EN TOCOTRIENOLES DEL ACEITE DE PALMA REDUCE LA PRODUCCIÓN DE PROTEÍNAS DE LA MATRIZ EXTRACELULAR INHIBIENDO EL EFECTO PROFIBROGÉNICO DEL TGFβ1 EN FIBROBLASTOS INTESTINALES HUMANOS

J. Luna^a, M.C. Masamunt^a, R. Mora^a, C. España^a, M. Rickmann^a, J. Lluch^a, S. Delgado^b, E. Vaquero^a, M. Sans^a

^aServicio de Gastroenterología, Hospital Clínic IDIBAPS CIBEREH-D, Barcelona. ^bServicio de Cirugía Gastrointestinal, Hospital Clínic, Barcelona

Introducción: En los pacientes con enfermedad de Crohn estenosante (ECE) se produce una fibrosis intestinal anómala, caracterizada por una mayor proliferación de fibroblastos de la submucosa y

- Incidència d'adenomes en pacients amb Colitis Ulcerosa. Gordillo J, Zabana Y, Garcia-Planella E, Mañosa M, Llaó J, Boix J, Sáinz S, Ojanguren I, Sancho F, Cabré E, Guarner Aguilar C, Domènech E. *XX Congrés de la Societat Catalana de Digestologia, Lleida, Gener 2011. (Pòster). Annals de Medicina / vol. 94 (supl. 1, 54), 2011.*

76 COLITIS COL·LÀGENA REFRACTÀRIA TRACTADA AMB FÀRMACS BIOLÒGICS

Autors: Sainz E, Esteve M, Salas A, Forné M, Espinós JC, Viver JM, Fernández-Bañares F.
Institució: Hospital Universitari Mútua de Terrassa. Terrassa.

INTRODUCCIÓ
La colitis col·làgena (CC) és una malaltia rara. No s'ha reportat cap cas amb amiloidosi secundària. La CC refractària és encara més excepcional i és indicació de colectomia. Només s'han reportat 2 casos de CC tractats amb biològics (Rodríguez E, Mahadevan U. DDW.2008).

MÈTODES
Presentem 2 casos de CC refractària tractada amb anti-TNF identificats a partir de la base de dades de RECOMINA (n = 190), una amb amiloidosi secundària i l'altra amb enteropatia sensible al gluten associada (ESG) (Marsh 1). Les dades demogràfiques, característiques clíniques i tractaments previs s'han extret de la història clínica i la resposta clínica, analítica i histològica als biològics s'ha valorat prospectivament.

RESULTATS
Cas 1. Dona de 60 anys amb CC de 23 anys d'evolució i amiloidosi secundària. Tractada amb antibiòtics, antiarrítics, colestiramina, mesalazina, budesònida i azatioprina sense resposta. Inicià tractament amb infliximab després del diagnòstic d'amiloidosi, presentant resposta parcial i pèrdua de resposta precoç. Es canvià a adalimumab (dosi 160-80-40 mg) amb retractaments cada 15 dies i seguiment de 8 mesos. Es va detectar remissió clínica (20 dep/liquides amb incontinència a 2 dep/formades amb continuïncia) i desaparició del dolor abdominal. Presentà resposta histològica parcial.
Cas 2. Dona de 58 anys diagnosticada d'ESG (Marsh 1) tractada amb dieta sense gluten amb resposta parcial. Diagnosticada de colitis limfocítica l'any 2000. Fou tractada amb mesalazina, budesònida i azatioprina amb bona resposta inicial. L'any 2009, per refractarietat a fàrmacs, es revalorà essent diagnosticada de CC; s'inicià tractament amb infliximab (inducció seguida de retractaments cada 2 mesos i seguiment de 8 mesos). Es detectà remissió clínica, passant de 10 dep/liquides amb incontinència a 3 dep/formades amb continuïncia. Als 5 mesos de l'inici es va substituir per adalimumab (40 mg/15 dies) per prujia. No es detectà resposta histològica.

Ambdus pacients presentaven paràmetres sistèmics d'inflamació que es van normalitzar en el cas 1 i van disminuir en el cas 2.

CONCLUSIONS
El tractament amb fàrmacs anti-TNF és una alternativa eficaç a la colectomia en la CC refractària.

77 INCIDÈNCIA D'ADENOMES EN PACIENTS AMB COLITIS ULCEROSA

Autors: Gordillo J, Zabana Y, Garcia-Planella E, Mañosa M, Llaó J, Boix J, Sáinz S, Ojanguren I, Sancho F, Cabré E, Guarner Aguilar C, Domènech E.
Institucions: Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona.

INTRODUCCIÓ
El desenvolupament d'adenomes colorectals (AC), lesió precursora del càncer colorectal (CCR) amb una prevalença del 25% a la població general, no ha estat avaluat adequadament en pacients amb colitis ulcerosa (CU). S'ha descrit una incidència del 3%-4%.

OBJECTIUS
Avaluar la incidència d'AC en pacients amb CU.

MÈTODES
Tots els pacients amb CU controlats en dos hospitals universitaris i identificats de les respectives bases de dades de CU. S'enregistraren els resultats de totes les colonoscopies realitzades excepte aquelles prèvies als 40 anys d'edat i les retoscopies. S'avaluaren els factors de risc coneguts per a CCR i les dades clíniques i el tractament de la CU.

RESULTATS
S'estudiaren 478 pacients (54% homes) amb un temps d'evolució de la CU de 44 ± 14 anys. Quant als factors de risc relacionats amb CCR a la CU: el 31% presentava CU distal i el 44% CU extensa; el 10% AF de CCR, l'1% colangitis esclerosant. S'enregistraren 1.485 colonoscopies (mediana per pacient = 2, IQR = 1-4). Es detectaren 77 AC en 45 pacients (9,4%; temps d'evolució CU = 13 ± 9 anys, mitjana d'edat 59 ± 10 anys a la detecció del primer adenoma) i 8 CCR (1,6%; temps d'evolució CU = 6,2 ± 7 anys, mitjana d'edat 62 ± 10 anys; 5 casos sobre AC). El 36% dels AC reunien criteris d'alt risc (≥ 10 mm, component vellos o amb displàsia d'alt grau). La probabilitat acumulada de trobar AC fou 0,3%, 0,7%, 2,1% i 4,1% als 0, 10, 20 i 30 anys d'evolució de la CU, respectivament. No es va trobar cap factor de risc associat a la troballa d'AC, excepte la realització d'un major nombre de colonoscopies (RR = 1,5; IC 95% 1,32-1,68).

CONCLUSIONS
La incidència d'AC en pacients amb CU al nostre medi és menor a la descrita a la població general, tot i que sembla major a la descrita en altres estudis.

78 INCIDÈNCIA DE DISPLÀSIA I CÀNCER COLORECTAL EN PACIENTS AMB COLITIS ULCEROSA A L'ESTAT ESPANYOL: DADES DEL REGISTRE ENEIDA

Autors: Gordillo J, Domènech E, Panés J, Gomollón F, Andreu M, Peñalva M, Vera I, Pérez Gisbert J, Barrio J, Esteve M, Merino O, Garcia-Planella E, en representació de GETECCU.
Institucions: Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona; Hospital Clínic, Barcelona; Hospital Universitario Lozano Blesa, Zaragoza; Hospital del Mar, Barcelona; Hospital Universitari de Bellvitge; L'Hospitalet del Llobregat; Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid; Hospital Universitario de la Princesa, Madrid; Hospital Universitario del Río Hortega, Valladolid; Hospital Mútua de Terrassa, Terrassa; Hospital de Cruces, Bilbao.

INTRODUCCIÓ
La incidència de càncer colorectal (CCR) està augmentada en la colitis ulcerosa (CU) i és poc coneguda en el nostre medi.

OBJECTIUS
Avaluar la incidència de CCR/displàsia i factors de risc associats en pacients amb CU a Espanya.

MÈTODES
Dels 5.086 pacients amb CU del registre ENEIDA, s'excloueren aquells sense colonoscopies enregistrades o efectuades abans del diagnòstic de CU. S'enregistrà la troballa de displàsia/CCR, factors de risc coneguts per CCR a la CU, dades clíniques i de tractament de la malaltia.

RESULTATS
S'estudiaren 831 pacients (34% CU distal, 56% extensa). Mitjana de temps d'evolució de la CU = 19 ± 9 anys. Factors associats a CCR/displàsia: colangitis esclerosant (3%) i CCR familiar (7%). El 90% dels pacients havia rebut mesalazina. S'enregistraren 1.866 colonoscopies (mediana per pacient = 1, IQR = 1-3). Mediana de temps d'evolució per a primera colonoscopia = 11 anys (IQR = 8-16) en CU extensa i 13 anys (IQR = 10-18) en CU distal. Es detectaren 26 CCR (mediana de temps d'evolució de CU a la detecció de CCR = 11,5 anys; IQR = 4,75-20,25) i 262 casos de displàsia (28 d'alt grau -DAG- i 234 de baix grau/indeterminat per displàsia) en 160 pacients. La probabilitat acumulada de presentar CCR/DAG fou 1,2%, 2%, 4,8% i 11,1% als 5, 10, 20 i 30 anys, respectivament. La coexistència de colangitis esclerosant i el sexe masculí foren factors predictius independents de desenvolupament de CCR/DAG (RR: 13,5, IC 95%: 4,3 - 42, p < 0,017; i RR: 2,9, IC 95%: 1,2 - 7, p < 0,001, respectivament); prendre immunosupressors i seguir un programa de cibratge foren factors protectors (RR: 0,23, IC 95%: 0,08-0,64, p = 0,005; i RR: 0,33, IC 95%: 0,15-0,72, p = 0,005, respectivament). El risc es va mantenir constant independentment del temps d'evolució de la CU.

CONCLUSIONS
La incidència de CCR/DAG en el nostre medi sembla menor a la descrita clàssicament i el risc sembla existir des del diagnòstic de la malaltia. Són necessaris estudis prospectius per a optimitzar els programes de cibratge en aquesta població.

79 LESIONS CUTÀNIES EN PACIENTS AMB MALALTIA INFLAMATÒRIA INTESTINAL EN TRACTAMENT IMMUNOSUPRESSOR I/O BIOLÒGIC

Autors: Llaó J, Gómez Pastrana B, Gordillo J, Marín L, Puig L, Garcia Planella E.
Institució: Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau, Barcelona.

INTRODUCCIÓ
La immunosupressió (IMS) pot augmentar la incidència d'infeccions cutànies i/o lesions cutànies de tipus inflamatori, però es disposa de poques dades al respecte.

OBJECTIUS
Avaluar la incidència de lesions cutànies en pacients amb malaltia inflamatòria intestinal (MI) en el context de tractament amb tiopurines i/o biològics.

MÈTODES
S'envià per correu postal una enquesta dirigida a conèixer la incidència de lesions cutànies a tots els pacients que havien rebut tiopurines i/o agents biològics en el nostre centre. S'intentà establir contacte telefònic amb aquells pacients que no respongueren. Sempre que fou possible, es van confirmar les dades a través de la revisió de la història clínica. Es recolliren dades epidemiològiques, clíniques i de tractament referides a la monoteràpia amb tiopurines i, separatament, al tractament biològic. Es tipificaren les lesions cutànies i els mètodes diagnòstics emprats, el tractament específic rebut i/o la retirada de la IMS.

RESULTATS
Es disposa de dades de 195 pacients (144 amb malaltia de Crohn, 51 amb colitis ulcerosa) tractats amb tiopurines, dels quals 111 van rebre posteriorment tractament combinat (tiopurines + biològics). El 47% dels pacients presentaren lesions cutànies amb tiopurines, essent les més freqüents les berrugues (41%), les infeccions herpètiques (35%) i l'eczema seborreic (20%); es diagnosticaren 6 neoplàsies cutànies (3 espinocel·lulars, 3 basocel·lulars). En el 68% dels casos s'instaurà tractament específic i només es retiraren les tiopurines en el 4% dels casos. Durant el tractament combinat, el 47% va presentar lesions cutànies, essent les més freqüents els eczemes (27%), la psoriasis (17%) i les infeccions herpètiques (15%); es diagnosticaren 2 carcinomes basocel·lulars. En el 72% dels casos s'instaurà tractament específic i es retiraren els biològics en el 12%.

CONCLUSIONS
La meitat dels pacients amb IMS presenta lesions cutànies. Mentre les tiopurines semblen afavorir les infeccions herpètiques, els agents biològics s'associen a una major incidència de lesions de tipus inflamatori. No s'evidencià una elevada incidència de neoplàsies cutànies.

- Incidence of Colorectal Adenomas in Ulcerative Colitis. Jordi Gordillo, Yamile Zabana, Esther Garcia-Planella, Míriam Mañosa, Jordina Llaó, Eduard Cabré, Carlos Guarner, Eugeni Domènech. *2011 Digestive Disease Week, Chicago, Maig 2011. (Pòster) Gastroenterology, Volume 140, Issue 5, Supplement 1, May 2011, Pages S-736.*

Tu1082

Increased Prevalence of Methicillin-Sensitive Staphylococcus Aureus and Extended Spectrum Beta-Lactamase Bacteria Colonization Among Inflammatory Bowel Disease Outpatients

Wesley C. Leung, Gurtej Malhi, Reka Thanabalalan, Allison McGeer, Barbara Willey, Praveena Gnanasuntharam, Geoffrey C. Nguyen

AIMS: Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronically relapsing disorder. Patients with IBD frequently require hospitalization and therefore may be at increased risk of nosocomial infections. Methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA), vancomycin-resistant enterococcus (VRE) and extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing organisms have become an increasingly common and difficult to treat cause of hospital-acquired infection. MRSA and VRE infections have also been associated with poor outcomes with significantly higher mortality compared to methicillin and vancomycin-susceptible infections respectively. However, the prevalence of MRSA, VRE and ESBL in IBD outpatients is unknown. **METHODS:** We prospectively recruited consecutive patients with IBD (n=265), undergoing screening colonoscopy (n=33) and attending family medicine clinic (n=190) at a tertiary center in Toronto. We compared prevalence of colonization with MRSA, ESBL and VRE among these groups. **RESULTS:** Despite a substantially higher rate of MSSA colonization in IBD patients 87/265 (33%) compared to screening colonoscopy 7/33 (21%) and family medicine 29/190 (15%) (p<0.0001) outpatients, there was no significant difference in the rates of MRSA colonization in the three groups: 4/265 (1.5%) in IBD outpatients compared to 0/33 (0%) in screening colonoscopy patients and 2/190 (1.1%) in family medicine outpatients (p=0.6). The prevalence of colonization with ESBL-E.Coli in IBD outpatients was 20/265 (7.5%) compared to 8/190 (4.2%) in family medicine outpatients. ESBL-K pneumoniae prevalence was 3/265 (1.1%) in IBD outpatients compared to 9/190 (4.9%) in family medicine outpatients. No IBD, screening colonoscopy or family medicine outpatients were colonized with VRE compared to 0.2% (8/3264) patients admitted to our tertiary care hospital from July to September 2010. **CONCLUSIONS:** IBD outpatients may have a 1.5-2 fold increased risk of MRSA and ESBL colonization compared to family medicine outpatients controls but no difference in MRSA rates. This study reinforces the importance of the emergence of ESBL in all patients and emphasizes the need to use and develop measures to protect IBD patients from infections with MRSA and ESBL-producing organisms.

Tu1083

Epidemiological Study of Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease

Maria Chaparro, Paula Burguena, Isabel Vera, Fernando Bermejo, Ignacio Marin-Jimenez, C. Yela, Maria Dolores Martin Arranz, Pilar Lopez-Serrano, Carlos Taxonera, Belén Botella, R. Pajares, Angel Ponerrada Diaz, Marta Galvo, Alicia Algaba, Leticia Pérez-Carazo, Begoña Casis, J. Mate, Javier P. Gisbert

Introduction: Perianal complications in patients with Crohn's disease (CD) are particularly relevant due to its impact on the quality of life of these patients. Very few studies have been carried out on the epidemiology of perianal fistula in CD patients. **Aim:** To understand the epidemiology of perianal fistula in CD patients. **Methods:** A transversal multicenter study was carried out in 11 hospitals in Madrid. A perianal fistula was classified as complex if it fulfilled any of the following criteria: high location (high intersphincteric, high transsphincteric, extrasphincteric or suprasphincteric), multiple external openings, perianal abscess, anal stenosis or proctitis. All other fistulas were classified as simple. **Results:** 2,391 patients of whom 581 (24%) had developed perianal fistula at some point since diagnosis of CD were included. The mean time of evolution of CD was 12 years. The cumulative incidence of perianal fistula was 24% (95% CI: 22-30%) and the cumulative incidence of complex perianal fistula was 12% (95% CI: 11-13%). The rate of incidence of development of perianal fistula was 1.2% per patient-year during the study time period, and for complex fistula it was 0.7% per patient-year. The median age of patients with perianal fistula was 41 years, and 55% were male. 83% of patients had colonic location (53% ileocolonic) and 62% inflammatory behaviour. 51% of simple fistulas were superficial, 27% low transsphincteric and 22% low intersphincteric. The most common location of the complex fistulas was high inter- or transsphincteric (43%), followed by low inter- or transsphincteric (31%), suprasphincteric (11%), extrasphincteric (9%) and superficial (10%). 74% of complex fistulas were associated with perianal abscess, 35% with proctitis, 10% with anal stenosis and 35% had various external openings. **Conclusions:** Perianal fistulas are very common, appearing in 25% of CD patients. Of these, approximately half are complex. Complex perianal fistulas are frequently associated with the presence of perianal abscess and in a significant percentage of patients with anal stenosis.

Tu1084

Incidence of Colorectal Adenomas in Ulcerative Colitis

Jordi Gordillo, Yamile Zabana, Esther Garcia-Planella, Míriam Mañosa, Jordina Llaó, Eduard Cabré, Carlos Guarner, Eugeni Domènech

Background: There is an increased risk of colorectal cancer (CRC) in patients with longstanding ulcerative colitis (UC). However, CRC in UC does not usually arise from colorectal adenomas (CA). Scarce data on the simultaneous occurrence of CA in patients with UC are available, with a reported incidence of 2.8 to 4.3% among UC patients. **Aims and Methods:** To evaluate the incidence of CA in patients with UC. All patients with UC who underwent at least a colonoscopy where identified from the databases of two referral centres. Clinical, endoscopic and histological features were collected. Patients under forty years of age were excluded. **Results:** A total of 478 patients (54% male) were included. Mean age at disease onset was 44±14 years and the extent at UC diagnosis was proctitis in 31%, 44% left-sided, and 25% extensive. Proximal spread in UC was recorded in 21% of distal UC cases. Ten per cent of patients had familial history of IBD, 0.6% familial history of CRC, 1% familial history of CA, and 1% had concomitant diagnosis of primary sclerosing cholangitis. A total of 1,485 colonoscopies were performed (median per patient=2, IQR:1-4). Seventy-seven CA in 45 patients (9.4% of all patients; mean time from UC diagnosis 13.4±9 years, mean age at the time of the detection of the first CA=59±10 years). Eight cases of CRC were detected

(1.6% of all patients; mean time from UC diagnosis 6.2±7 years, and mean age at onset of the disease 62±10 years; in five patients CRC was detected on a CA). Twenty-eight CA were classified as high risk adenomas (≥10mm, with villous component or with high grade dysplasia) in 23 patients. The cumulative probability of finding AC was 0.3%, 0.7%, 2.1%, 4.1% and 7.7% at diagnosis, 10, 20, 30, and 40 years, respectively. In the multivariate analysis, only a greater number of colonoscopies was predictive of CA finding (RR 1.5, ICI95% 1.3-1.7; p<0.001). **Conclusions:** CA incidence in UC patients seems to be lower than that reported in the general population, although it seems to be higher than previously reported in the literature.

Tu1085

Prospective Psychological Analysis of a Consecutive Cohort of IBD Patients: How Does Disease Duration and Clinical Features Interfere With Psychological Functioning?

Barbara Fracchia, Marco Daperno, Raffaello Sostegni, Alessandro Lavagna, Elena Ercole, Caterina Rigazio, Rodolfo Rocca

BACKGROUND: Inflammatory bowel disease (IBD), namely Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) are chronic disease majorly impacting on quality of life and on psychological status. Early disease require significant coping, while long-lasting disease seems to be associated to depressive tracts. **AIMS:** Aim of this study was to explore psychological functioning and individual attitudes in a well-characterised limited cohort of unselected outpatient IBD patients. **PATIENTS AND METHODS:** A consecutive series of patients was consecutively recruited at the time of an outpatient visit. All patients were scored for disease-related quality of life by IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) administration, therefore, based on Psychologist evaluation, further tests were administered to a sub-group of patients: MMPI (Minnesota Multiphasic Personality Inventory) used to explore most relevant personality characteristics, CISS (Campbell Interest and Skill Survey) in order to provide estimates of an individual's confidence in his or her ability to perform various occupational activities, the IBQ (Illness Behaviour Questionnaire) to explore individuals' attitudes and sensations regarding their disease. Clinical characteristics of the patients were collected by the treating physicians. **RESULTS:** Overall 89 IBD patients gave their informed consent were screened after an outpatient visit, 51 were affected by UC and 38 by Crohn's disease. With regards to personality analysis (based on MMPI results), strong and significant correlation was observed between correction (inverse relationship) and anxiety (r=-0.783), psychastenia (r=-0.722), schizophrenia (r=-0.737), anger (r=-0.758), work interference (r=-0.708), university disaffection (r=-0.751), and post-traumatic stress disturbance (r=-0.760), as well as between hypocondria (direct relationship) and depression (r=0.810), psychastenia (r=0.775), schizophrenia (r=0.748), anxiety (r=0.754), health attention (r=0.899), work interference (r=0.721), ego strength (r=0.795), university disaffection (r=0.722), and post-traumatic stress disturbance (r=0.753), respectively. Also significant correlations were found for frequency (indicating the possibility to exaggerate symptoms) and psychopathic deviate (r=0.707), psychastenia (r=0.709) and frequency back (r=0.809). Remaining psychological-clinical correlations are still matter of analyses. **DISCUSSION:** IBD patients are characterized by relevant alterations of their psychological tracts or as an alternative hypothesis, such altered psychological tracts may constitute a pre-illness condition. Deeper insight in these aspects may be relevant for the amelioration of physician-patient interaction, to better select patients suitable for successful psychological support, and possibly to maximize therapeutic effectiveness (e.g. through amelioration of compliance).

Tu1086

Risk of Colorectal Cancer and Small Bowel Adenocarcinoma in Crohn's Disease: A Population-Based Study From Western Hungary 1977-2008

Peter L. Lakatos, Zsuzsanna Erdélyi, Gabor Mester, Mihály Balogh, István Szépcsó, Csaba Molnar, Ersebet Komaromi, Lajos S. Kiss, Laszlo Lakatos

Background and aims: Limited data are available on the incidence and predictors of colorectal (CRC) and small bowel adenocarcinoma (SBA) in patients with Crohn's disease (CD) from population-based cohorts. Since data are completely missing from Eastern Europe, our aim was to analyze the incidence and risk factors of CD associated CRC and SBA in the population-based, Veszprem province database, which included incident patients diagnosed between January 1, 1977 and December 31, 2008. **Methods:** The data of 506 incident CD patients were analyzed (age-at-diagnosis: 31.5, SD: 13.8 years). Both hospital and outpatient records were collected and comprehensively reviewed. **Results:** CRC was diagnosed in 5 patients (5/5758 person-year-duration) during follow-up, while no patients developed SBA in this cohort. Standardized incidence ratio (SIR) of CRC was not increased overall with 3 cases observed vs 5.02 expected (SIR: 0.99, 95%CI: 0.41-2.39), however there was a tendency for increased incidence in males (3 cases observed vs 2.36 expected; SIR: 1.95, 95%CI: 0.81-4.70), but not in patients with colon only disease. Age at onset of CD (p<0.001), male gender (p=0.022) and stenosing disease behaviour at diagnosis (p<0.001) but not disease location were identified as risk factors for developing CRC in univariate analysis and Kaplan-Meier analysis. The cumulative risk for developing CRC after a disease duration of 20 years was 1.1% (95%CI:0.6-1.7%). **Conclusions:** The incidence of CRC and SBA was not increased in this population-based CD cohort. Age at onset of CD, male gender and stenosing disease behaviour at diagnosis were identified as risk factors of CRC.

Tu1087

Arthritis Associated With Inflammatory Bowel Disease in Childhood: A 15 Years Study

Hoda M. Malaty, Seema Mehta, Elizabeth A. Garnett, Bincy P. Abraham, George D. Ferry

Background: Joint involvement and musculoskeletal disorders are well-defined extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel diseases (IBD). While this phenomenon has been well studied in adults, there is still scant data in pediatric population. **Aims:** are to determine the prevalence of peripheral and axial arthritis in children with IBD and examine the course