

Risikokonstellation

Kolorektales Karzinom

Aussage

Das kolorektale Karzinomrisiko ist bei der Colitis ulcerosa im Vergleich zur Normalbevölkerung signifikant erhöht (A). Es steigt mit der Ausdehnung und der Dauer der Erkrankung an und wird durch das Vorhandensein einer primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) zusätzlich erhöht (A).

Erläuterung

Im Gegensatz zu Studien mit einer hohen Kolektomierate kommt die überwiegende Mehrzahl der Untersuchungen zu der Aussage, dass bei Colitis-ulcerosa-Patienten das kolorektale Karzinomrisiko im Vergleich zur Normalpopulation erhöht ist [1, 2].

Die exakte Quantifizierung des kolorektalen Karzinomrisikos bei Colitis-ulcerosa-Patienten wird durch die Heterogenität der Studiendesigns, die Variabilität der Kolektomieraten und dem Wandel in der Therapie erschwert. Nach einer Metaanalyse [3], die sich auf 116 Studien stützt, beträgt die Prävalenz des kolorektalen Karzinoms bei Colitis-ulcerosa-Patienten 3,7%. In dieser zusammenfassenden Studie lagen die kolorektalen Karzinominzidenzraten bei 2,1% nach einer Erkrankungsdauer von 10 Jahren, bei 8,5% nach einer Erkrankungsdauer von 20 Jahren und bei 17,8% bei einer Erkrankungsdauer von 30 Jahren [4].

Neben der Dauer der Erkrankung stellt die Ausdehnung der Colitis ulcerosa einen eindeutigen Risikofaktor für die Entstehung ei-

nes kolorektalen Karzinoms dar. In der Studie von Ekblom [5] war das Risiko für Patienten mit einer Proktitis um den Faktor 1,7, für Patienten mit einer linksseitigen Colitis um den Faktor 2,8 und für Patienten mit einer ausgedehnten Colitis um den Faktor 14,8 erhöht. Diese Risikoerhöhung in Abhängigkeit von der Ausdehnung der Erkrankung entspricht den Mitteilungen anderer Autoren [2]. Das kolorektale Karzinomrisiko wird durch das Vorhandensein einer primär sklerosierenden Cholangitis zusätzlich erhöht [4]. Eine Risikoerhöhung wird dabei nicht nur für das kolorektale Karzinom, sondern auch für die intraepitheliale Neoplasie (IEN; früher Dysplasie) [6, 7] und die DNA-Aneuploidie beobachtet [8, 9]. Durch das Vorhandensein einer PSC wird das kumulative IEN- und Karzinomrisiko nach 30 Jahren um einen Faktor 5 gegenüber Patienten mit einer alleinigen Colitis ulcerosa erhöht [7]. In dem operierten Heidelberger Patientengut zeigt sich ein erhöhtes Karzinomrisiko bei dem Vorhandensein einer „Back-wash-Ileitis“ [10]. Das Geschlecht stellt keinen eigenständigen Risikofaktor für ein kolorektales Karzinom dar [5, 11].

Ob ein Folsäuremangel einen begünstigenden Effekt auf die Karzinomentstehung hat, ist umstritten. Das Alter bei Erkrankungsbeginn scheint einen Einfluss auf das Entartungsrisiko zu besitzen. Auch die Bedeutung der Entzündungsaktivität auf ein Entartungsrisiko wird diskutiert [1, 2, 5, 12, 13].

Extraintestinale Karzinome

Aussage

Mit Ausnahme des Cholangiokarzinoms treten extraintestinale Karzinome nicht gehäuft bei Colitis-ulcerosa-Patienten auf (B).

affiliation

¹ Ruhr-Universität Bochum, Medizinische Universitätsklinik, Knappschafts Krankenhaus, Bochum

² Chirurgische Klinik I, Charité, Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Berlin

correspondence

Prof. Dr. W. Schmiegel · Ruhr-Universität Bochum, Medizinische Universitätsklinik, Knappschafts Krankenhaus · In der Schornau 25 · 44892 Bochum · Tel.: ++ 49/2 34/2 99 34 00 · Fax: ++ 49/2 34/2 99 34 09 · E-mail: meduni-kkh@ruhr-uni-bochum.de

bibliography

Z Gastroenterol 2004; 42: 1021 – 1025 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2004-813513
ISSN 0044-2771

Erläuterung

Die Mehrzahl der Studien [7, 14–16] kommt zu dem Schluss, dass bei Patienten mit Colitis ulcerosa das Risiko für Cholangiokarzinome erhöht ist. Diese liegen häufiger extrahepatisch als intrahepatisch [17, 18].

Chemoprävention**Salizylate****Empfehlung**

Zur Karzinomprophylaxe können 5-ASA-haltige Präparate eingesetzt werden (B).

Erläuterung

In einer Fallkontrollstudie von Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen reduzierte die Einnahme von nicht-steroidalen Antirheumatika bei der Indikation „Arthritis“ das kolorektale Karzinomrisiko [11]. Die Studie von Pinczowski [19] demonstrierte, dass eine medikamentöse Therapie – speziell mit Sulfasalazin – mit einem protektiven Effekt assoziiert war. Die zeitliche Untergrenze der Therapiedauer war durch das Studiendesign auf 3 Monate beschränkt worden. Die Studie von Moody [20] bestätigt, dass eine Langzeittherapie mit Sulfasalazin das kolorektale Karzinomrisiko bei Colitis ulcerosa vermindert. In einer weiteren Fallkontrollstudie wurde eine Senkung des Karzinomrisikos durch eine regelmäßige 5-ASA-Einnahme (mindestens 1,2 g/d) um 75 % gezeigt [21]. Eine Fortführung der Aminosalizylattherapie zur Karzinomprophylaxe sollte mit dem Patienten individuell anhand vorliegender Risikofaktoren besprochen werden. Sie ersetzt nicht die Notwendigkeit einer regelmäßigen endoskopischen Überwachung.

Ursodeoxycholsäure**Empfehlung**

Zur Karzinomprophylaxe eines kolitisassoziierten kolorektalen Karzinoms kann Ursodeoxycholsäure bei gleichzeitigem Bestehen von Colitis ulcerosa und PSC eingesetzt werden (A).

Erläuterung

In einer retrospektiven Fallkontrollstudie konnte durch Ursodeoxycholsäure (UDCA) das IEN-Risiko im Kolon bei Patienten mit PSC und C.U. gesenkt werden [22]. In einer plazebokontrollierten Studie konnte bei Patienten mit PSC und C.U. das Darmkrebsrisiko durch UDCA-Behandlung um 74% gesenkt werden [23].

Folsäure**Empfehlung**

Die Supplementation von Folsäure hat keinen eindeutigen Stellenwert in der Karzinomprophylaxe (B).

Erläuterung

Eine Folsäuresubstitution reduziert die Zellproliferation der Rektummukosa von Patienten mit Colitis ulcerosa [24], ein statistisch signifikanter Effekt einer Folsäuresubstitution in klinischen Studien konnte jedoch bisher nicht belegt werden. Verschiedene Untersuchungen haben lediglich einen Trend in der Risikoreduktion für ein kolorektales Karzinom bei prophylaktischer Folsäuresupplementation beschrieben [25, 26]. Eine Fall-

kontrollstudie konnte keinen positiven Effekt einer Folsäuresupplementierung nachweisen [27].

Überwachung und Therapie**Endoskopische Vorsorge****Empfehlung**

Da die kolitisassoziierte Karzinom mortalität durch eine endoskopische Überwachung gesenkt werden kann, sind regelmäßige Koloskopien mit Stufenbiopsien angezeigt (B). Bei Patienten mit (sub-)totaler Colitis ulcerosa, die mehr als 8 Jahre besteht, oder linksseitiger Colitis, die mehr als 15 Jahre besteht, soll eine komplette Koloskopie mit Stufenbiopsien im jährlichen Abstand erfolgen (B). Nach subtotaler Kolektomie mit verbliebenem Rektumstumpf sollte analog eine jährliche Rektoskopie erfolgen (B).

Erläuterung

5 retrospektive Studien kommen übereinstimmend zu der Schlussfolgerung, dass die koloskopisch-biopsische Überwachung zu einer Reduktion der kolorektalen Karzinom mortalität führt. Diese Prognoseverbesserung wird erreicht durch eine höhere Detektionsrate von Karzinomen in früheren Tumorstadien in der überwachten Gruppe im Vergleich zu der nicht überwachten Gruppe [28–32]. In der endoskopisch-biopsischen Überwachungsstrategie gilt die intraepitheliale Neoplasie als Goldstandard, um Risikopatienten zu identifizieren. Die intraepitheliale Neoplasie ist dabei als eine Neoplasie des Epithels definiert (siehe Abschnitt „Pathologie“). Einschränkend muss jedoch bemerkt werden, dass die Identifikation einer intraepithelialen Neoplasie sehr von der Erfahrung des beurteilenden Pathologen abhängig ist und die Klassifikation der intraepithelialen Neoplasie einer erheblichen inter- und intraindividuellen Variabilität unterworfen ist [32–36].

Die Grundlage für die Empfehlung des unterschiedlichen zeitlichen Beginns der endoskopisch-biopsischen Überwachung bei (sub-)totaler und linksseitiger Colitis ergibt sich aus der Tatsache, dass die Entstehung von intraepithelialen Neoplasien und Karzinomen bei der linksseitigen Colitis erst zu einem späteren Zeitpunkt einsetzt [2, 5, 37]. Die Empfehlung eines einjährigen Zeitintervalls zwischen den Überwachungskoloskopien stützt sich auf die Beobachtung von Connell [38], dass bei Durchführung von Überwachungskoloskopien in zweijährigen Abständen ein vermehrtes Auftreten von Karzinomen im überwachungsfreien Intervall zu beobachten ist.

Als Alternative zur endoskopischen Überwachung ist die prophylaktische Proktokolektomie dem Patienten zu erläutern.

Auch nach einer Kolektomie bleibt im verbliebenen Rektum sowohl nach ileorektaler Anastomose als auch nach Anlage eines Ileostomas ein erhöhtes Karzinomrisiko bestehen [39, 40]. Viel versprechende Ergebnisse wurden in den letzten Jahren zu verfeinerten endoskopischen Untersuchungsmethoden (Chromo- und Zoomendoskopie), Durchflusszytometrie und genetischen Analysen vorgestellt [9, 41–43]. Diese diagnostischen Verfahren haben jedoch bislang noch keinen Stellenwert in der Routinediagnostik (siehe auch Abschnitt „Klinische Diagnostik“).

Studien an Kindern liegen bisher nicht, an Jugendlichen lediglich eine vor [44]. Ein frühes Erkrankungsalter ist kein eindeutiger Risikofaktor für das Auftreten einer Neoplasie. Sehr wohl können Neoplasien aber auch in jungem Alter auftreten, so dass Empfehlungen für Erwachsene auf Kinder und Jugendliche extrapoliert werden können. Dabei ist bisher unklar, ob dies auch für sehr blande Krankheitsverläufe mit lediglich distalem Befall (z. B. Proctitis ulcerosa) zu gelten hat.

Biopsieentnahme

Empfehlung

Stufenbiopsien sollen in der Remission gewonnen werden, da die histomorphologische Abgrenzung von entzündlichen gegenüber neoplastischen Veränderungen schwierig sein kann (C). Es sind multiple Biopsien (insgesamt 40–50) aus allen Kolonabschnitten zu entnehmen (B). Die Biopsien sollen allen auffälligen Arealen, aber auch makroskopisch unauffälliger Schleimhaut entnommen werden (B).

Erläuterung

Die Anzahl der entnommenen Biopsien bei jeder Überwachungskoloskopie ist ein entscheidender Faktor in der Detektion von IEN oder karzinomatösen Veränderungen. Aus einer Studie [45] lässt sich ableiten, dass bei Entnahme von 33 Biopsien pro Koloskopie eine 90%ige Sicherheit in Bezug auf die Detektion von IEN vorliegt. Bei Entnahme von 56 Biopsien können IEN mit 95%iger Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. In einer anderen Studie [46] wurden unter Imitation der endoskopischen Biopsieentnahme bei 100 Kolektomiepräparaten jeweils 4 Biopsien aus 8 unterschiedlichen Lokalisationen entnommen. Bei 26% der Kolektomiepräparate mit einem Karzinom konnte keine IEN nachgewiesen werden. Somit lässt sich die Sensitivität und Spezifität mit jeweils 0,74 für die Detektion eines Karzinoms berechnen. Aufgrund der vorliegenden Datenlage ist somit anzustreben, von je 4 Kolonbiopsien in 10 cm Abständen aus allen Kolonabschnitten zu entnehmen. Dennoch wurde die Empfehlung zur geforderten Zahl von Biopsien kontrovers diskutiert, weil es sich ausnahmslos um retrospektive Daten (häufig von Kolektomiepräparaten) handelt. Eine deutliche Mehrheit des Plenums hat für die Empfehlung votiert. Einstimmig wurde die genannte Empfehlung durch die Patientenvertreter gefordert. Auf dieser Basis wurde der Grad der Empfehlung von optional auf empfehlenswert hochgestuft.

Fragliche intraepitheliale Neoplasien

Empfehlung

Bei Vorliegen von fraglichen intraepithelialen Neoplasien ist eine endoskopische Kontrolle nach Intensivierung der antiinflammatorischen Therapie innerhalb von 3–6 Monaten durchzuführen (B).

Erläuterung

Insbesondere bei der Klassifikation „fragliche intraepitheliale Neoplasie“ liegt eine schlechte Übereinstimmung der histopathologischen Beurteilung zwischen verschiedenen Pathologen vor [33], da eine häufig begleitende deutliche Entzündungsreaktion im Gewebe die Klassifikation erschwert. Auf der anderen Seite hat jedoch eine zusammenfassende Analyse von 10 pro-

spektiven Studien [47] gezeigt, dass nach initialer Diagnosestellung „fragliche intraepitheliale Neoplasie“ bei 28% der Patienten eine Progression zur hochgradigen intraepithelialen Neoplasie und bei 9% der Patienten zum Karzinom zu beobachten war. Um die Einstufung zu erleichtern, ist vor der geplanten Kontrollkoloskopie eine Intensivierung der antiinflammatorischen Therapie durchzuführen.

Intraepitheliale Neoplasie und Therapiekonsequenz

Empfehlung

Bei eindeutiger, durch einen auswärtigen Referenzpathologen bestätigter hochgradiger intraepithelialer Neoplasie ist dem Patienten als Standardoperation die Proktokolektomie zu empfehlen (B). Beim Nachweis einer niedriggradigen intraepithelialen Neoplasie und deren Bestätigung durch einen auswärtigen Referenzpathologen scheint eine Proktokolektomie nicht zwingend erforderlich zu sein (relative Operationsindikation) (B).

Erläuterung

In einer Studie mit 46 Patienten betrug das Risiko, bei initial diagnostizierter niedriggradiger intraepithelialer Neoplasie zu einer hochgradigen intraepithelialen Neoplasie oder einem Karzinom fortzuschreiten, 53% innerhalb von 5 Jahren [48]. Der positive prädiktive Wert der hochgradigen IEN für ein synchrones Karzinom beläuft sich auf 67% [38]. Diese Studie aus dem St. Mark's Hospital bestätigt die zusammenfassende Analyse von Bernstein [47], in der das Risiko einer histopathologischen Progression bei initial diagnostizierter intraepithelialer Neoplasie zwischen 16 und 29% lag.

Im Widerspruch hierzu stehen die Ergebnisse von zwei weiteren Arbeiten. In einer Studie wurden 60 Patienten mit Colitis ulcerosa und niedriggradigen intraepithelialen Neoplasien im Mittel 10 Jahre nachbeobachtet [49]. Nur bei 2 Patienten konnte im Verlauf eine hochgradige intraepitheliale Neoplasie nachgewiesen werden. In einer retrospektiven Kohortenstudie mit 29 Patienten mit niedriggradiger intraepithelialer Neoplasie sowie 97 Patienten ohne Neoplasie und einem Follow-up von 10 Jahren entwickelten 3/29 Patienten eine hochgradige Neoplasie oder ein Karzinom, verglichen mit 4/97 Patienten in der Kontrollgruppe [34].

Es erscheint daher fraglich, ob – wie in einer Entscheidungsanalyse vorgeschlagen [50] – jedem Patienten mit Nachweis einer intraepithelialen Neoplasie unabhängig vom Grad der intraepithelialen Neoplasie die Proktokolektomie empfohlen werden sollte oder ob beim Vorliegen einer niedriggradigen intraepithelialen Neoplasie eine intensivierte Überwachungsdiagnostik (kürzere Endoskopieintervalle z. B. 3–6 Monate, Chromo- bzw. Zoomendoskopie) erfolgen sollte. Dieses Vorgehen sollte bei jedem Patienten individuell unter Berücksichtigung der Komorbidität/Risikofaktoren besprochen werden. In diese Entscheidung sollte auch einfließen, ob der individuelle Endoskopiefund auf eine hohe Gefahr einer Neoplasieentstehung hindeutet (z. B. Pseudopolypenrasen). In solchen Fällen kann auch ohne Nachweis von intraepithelialen Neoplasien eine Empfehlung zur Proktokolektomie sinnvoll sein, da ein solcher Darm nicht überwachbar ist.

Adenomatöser Polyp und C.U.

Empfehlung

Bei Nachweis eines adenomatösen Polypen im Kolon bei einem Patienten mit bekannter Colitis ulcerosa reicht als therapeutische Intervention die Polypektomie aus, wenn im Restkolon durch multiple Stufenbiopsien keine intraepitheliale Neoplasie nachgewiesen wird (B).

Erläuterung

Über den Stellenwert der alleinigen Polypektomie bei adenomatösen Polypen bei Colitis ulcerosa liegen zwei Studien mit größerer Fallzahl vor. In einer Studie mit 24 Patienten und einer Nachbeobachtungszeit von durchschnittlich 3,5 Jahren wurden bei 14 Patienten Rezidivadenome nachgewiesen. Nur bei einem Patienten fand sich zusätzlich ein isoliertes Areal mit niedriggradiger intraepithelialer Neoplasie. Fortgeschrittene Neoplasien traten nicht auf [51]. In einer weiteren Untersuchung an 48 Patienten, bei denen Adenome abgetragen worden waren, wurden bei einem mittleren Follow-up von 4 Jahren bei 48% der Patienten erneut Adenome, jedoch keine Karzinome oder Schleimhautareale mit intraepithelialen Neoplasien nachgewiesen [52]. Der Ausschluss von intraepithelialen Neoplasien in der benachbarten Schleimhaut scheint wichtig, wie Daten von 8 Patienten mit Polypektomie von Kolonadenomen aus dem St. Mark's Hospital belegen [38]. Drei Patienten, bei denen eine IEN in der benachbarten Kolonmukosa entdeckt werden konnte, entwickelten Karzinome. Nach einer Nachbeobachtungszeit von 2 bis 13 Jahren hat bisher keiner der 5 Patienten ohne IEN im Restkolon ein Karzinom entwickelt. Entsprechende Erfahrungen werden auch aus Israel berichtet [53].

Literatur

- 1 Gilat T, Fireman Z, Grossman A et al. Colorectal cancer in patients with ulcerative colitis. A population study in central Israel. *Gastroenterology* 1988; 94: 870–877 (IIa)
- 2 Gyde SN, Prior P, Allan RN et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis: a cohort study of primary referrals from three centres. *Gut* 1988; 29: 206–217 (IIa)
- 3 Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001; 48: 526–535 (IIa)
- 4 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 (IIa)
- 5 Ekblom A, Helmick C, Zack M et al. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med* 1990; 323: 1228–1233 (IIb)
- 6 D'Haens GR, Lashner BA, Hanauer SB. Pericholangitis and sclerosing cholangitis are risk factors for dysplasia and cancer in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1174–1178 (III)
- 7 Broome U, Lofberg R, Veress B et al. Primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: evidence for increased neoplastic potential. *Hepatology* 1995; 22: 1404–1408 (IIa)
- 8 Porschen R, Holzmann K, Klump B et al. The role of flow cytometry in surveillance strategies in patients with ulcerative colitis. In: Emmrich J, Liebe S, Stange EF (Hrsg). *Innovative concepts in inflammatory bowel diseases*. Boston, London: Kluwer Academic Publishers, 1999: 243–253 (IIa)
- 9 Holzmann K, Klump B, Borchard F et al. Flow cytometric and histologic evaluation in a large cohort of patients with ulcerative colitis: correlation with clinical characteristics and impact on surveillance. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 1446–1455 (IIb)
- 10 Heuschen UA, Heuschen G, Stern J. Backwash ileitis in ulcerative colitis – new aspects in the assessment of the disease 1997, 245–249. In: Andus T, Goebell H, Layer P, Schölmerich J (Hrsg). *Inflammatory bowel diseases – from bench to bedside*. Dordrecht, Boston, London: Kluwer Academic Publishers, 1997: 245–249 (III)
- 11 Bansal P, Sonnenberg A. Risk factors of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 44–48 (III)
- 12 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 (IIb)
- 13 Sugita A, Sachar DB, Bodian C et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis. Influence of anatomical extent and age at onset on colitis-cancer interval. *Gut* 1991; 32: 167–169 (III)
- 14 Mellemkjaer L, Olsen JH, Frisch M et al. Cancer in patients with ulcerative colitis. *Int J Cancer* 1995; 60: 330–333 (IIa)
- 15 Mir-Madjlessi SH, Farmer RG, Easley KA et al. Colorectal and extra-colonic malignancy in ulcerative colitis. *Cancer* 1986; 58: 1569–1574 (IIb)
- 16 Prior P, Gyde SN, Macartney JC et al. Cancer morbidity in ulcerative colitis. *Gut* 1982; 23: 490–497 (III)
- 17 Wee A, Ludwig J, Coffey RJ Jr et al. Hepatobiliary carcinoma associated with primary sclerosing cholangitis and chronic ulcerative colitis. *Hum Pathol* 1985; 16: 719–726 (IV)
- 18 Ahrendt SA, Pitt HA, Nakeeb A et al. Diagnosis and management of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *J Gastrointest Surg* 1999; 3: 357–367; discussion 367–368 (III)
- 19 Pinczowski D, Ekblom A, Baron J et al. Risk factors for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology* 1994; 107: 117–120 (III)
- 20 Moody GA, Jayanthi V, Probert CS et al. Long-term therapy with sulphasalazine protects against colorectal cancer in ulcerative colitis: a retrospective study of colorectal cancer risk and compliance with treatment in Leicestershire. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 1179–1183 (IIb)
- 21 Eaden J, Abrams K, Ekblom A et al. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 145–153 (IIa)
- 22 Tung BY, Emond MJ, Haggitt RC et al. Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Ann Intern Med* 2001; 134: 89–95 (IIb)
- 23 Pardi DS, Loftus EV Jr, Kremers WK et al. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2003; 124: 889–893 (IIb)
- 24 Biasco G, Zannoni U, Paganelli GM et al. Folic acid supplementation and cell kinetics of rectal mucosa in patients with ulcerative colitis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 469–471 (Ib)
- 25 Lashner BA, Heidenreich PA, Su GL et al. Effect of folate supplementation on the incidence of dysplasia and cancer in chronic ulcerative colitis. A case-control study. *Gastroenterology* 1989; 97: 255–259 (III)
- 26 Lashner BA, Provencher KS, Seidner DL et al. The effect of folic acid supplementation on the risk for cancer or dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1997; 112: 29–32 (III)
- 27 Fiedler L, Rubin P, Korelitz B. Does folate supplementation really protect from dysplasia and cancer in ulcerative colitis? a case control study. *Gastroenterology* 1993; 104: A546 (III)
- 28 Choi PM, Nugent FW, Schoetz DJ Jr et al. Colonoscopic surveillance reduces mortality from colorectal cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1993; 105: 418–424 (III)
- 29 Connell WR, Talbot IC, Harpaz N et al. Clinicopathological characteristics of colorectal carcinoma complicating ulcerative colitis. *Gut* 1994; 35: 1419–1423 (IIb)
- 30 Giardiello FM, Gurbuz AK, Bayless TM. Colorectal cancer in ulcerative colitis: effect of a cancer prevention strategy on survival. *Gastroenterology* 1993; 104: A502 (III)
- 31 Jablonska M. Management of cancer surveillance in ulcerative colitis. *Gut* 1995; 37 (Suppl. 2): A90 (III)
- 32 Karlen P, Kornfeld D, Brostrom O et al. Is colonoscopic surveillance reducing colorectal cancer mortality in ulcerative colitis? A population based case control study. *Gut* 1998; 42: 711–714 (III)
- 33 Melville DM, Jass JR, Shepherd NA et al. Dysplasia and deoxyribonucleic acid aneuploidy in the assessment of precancerous changes in chronic ulcerative colitis. Observer variation and correlations. *Gastroenterology* 1988; 95: 668–675 (IIa)

- ³⁴ Lim CH, Dixon MF, Vail A et al. Ten year follow up of ulcerative colitis patients with and without low grade dysplasia. *Gut* 2003; 52: 1127–1132 (IIb)
- ³⁵ Dixon MF, Brown LJ, Gilmour HM et al. Observer variation in the assessment of dysplasia in ulcerative colitis. *Histopathology* 1988; 13: 385–397 (Ib)
- ³⁶ Eaden J, Abrams K, McKay H et al. Inter-observer variation between general and specialist gastrointestinal pathologists when grading dysplasia in ulcerative colitis. *J Pathol* 2001; 194: 152–157 (IIb)
- ³⁷ Greenstein AJ, Sachar DB, Smith H et al. Cancer in universal and left-sided ulcerative colitis: factors determining risk. *Gastroenterology* 1979; 77: 290–294 (IIb)
- ³⁸ 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 (IIa)
- ³⁹ Grundfest SF, Fazio V, Weiss RA et al. The risk of cancer following colectomy and ileorectal anastomosis for extensive mucosal ulcerative colitis. *Ann Surg* 1981; 193: 9–14 (III)
- ⁴⁰ Kurtz LM, Flint GW, Platt N et al. Carcinoma in the retained rectum after colectomy for ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 1980; 23: 346–350 (IV)
- ⁴¹ Kiesslich R, Fritsch J, Holtmann M et al. Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; 124: 880–888 (Ib)
- ⁴² Fleischer DE. Chromoendoscopy and magnification endoscopy in the colon. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: S45–S49 (III)
- ⁴³ Heinzlmann M, Lang SM, Neynaber S et al. Screening for p53 and K-ras mutations in whole-gut lavage in chronic inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 1061–1066 (IIb)
- ⁴⁴ Markowitz J, McKinley M, Kahn E et al. Endoscopic screening for dysplasia and mucosal aneuploidy in adolescents and young adults with childhood onset colitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 2001–2006 (III)
- ⁴⁵ Rubin CE, Haggitt RC, Burmer GC et al. DNA aneuploidy in colonic biopsies predicts future development of dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992; 103: 1611–1620 (Ib)
- ⁴⁶ Taylor BA, Pemberton JH, Carpenter HA et al. Dysplasia in chronic ulcerative colitis: implications for colonoscopic surveillance. *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 950–956 (III)
- ⁴⁷ Bernstein CN, Shanahan F, Weinstein WM. Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis? *Lancet* 1994; 343: 71–74 (III)
- ⁴⁸ 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 (III)
- ⁴⁹ Befrits R, Ljung T, Jaramillo E et al. Low-grade dysplasia in extensive, long-standing inflammatory bowel disease: a follow-up study. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 615–620 (III)
- ⁵⁰ Provenzale D, Kowdley KV, Arora S et al. Prophylactic colectomy or surveillance for chronic ulcerative colitis? A decision analysis. *Gastroenterology* 1995; 109: 1188–1196 (III)
- ⁵¹ Engelsgjerd M, Farraye FA, Odze RD. Polypectomy may be adequate treatment for adenoma-like dysplastic lesions in chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1999; 117: 1288–1294; discussion 1488–1491 (III)
- ⁵² 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 (III)
- ⁵³ Rozen P, Baratz M, Fefer F et al. Low incidence of significant dysplasia in a successful endoscopic surveillance program of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1995; 108: 1361–1370 (III)