

Enfermedad inflamatoria intestinal y su asociación con cáncer colorectal: Experiencia en un hospital universitario

Christian Jensen B.⁽¹⁾, Rodrigo Quera P.⁽²⁾, Zoltán Berger F.⁽²⁾,
Nelson Martínez R.⁽³⁾ y Andrés Valenzuela V.⁽³⁾

INFLAMMATORY BOWEL DISEASE AND ITS RELATIONSHIP WITH COLORECTAL CANCER: EXPERIENCE FROM THE UNIVERSITY HOSPITAL

The risk of colorectal cancer (CCR) in inflammatory bowel disease (IBD) patients is increased. The risk is associated mainly with longer duration and greater extent of disease and the presence of primary sclerosing cholangitis. Aim: to report our experience with a large group of IBD patients from the University Hospital of the University of Chile and to characterize the clinical features of patients with IBD who developed CCR during the course of the disease. Patients and Methods: Retrospective review of 318 patients with IBD (age range of 30-57 years, 120 women) treated between January 1987 and December 2006. Results: Two hundred forty one patients had ulcerative colitis (UC) and 77 had Crohn's disease (CD). Five patients (1.6%), three UC and two CD, developed CCR during this period. The average time between the diagnosis of IBD and CCR was 12.5 years (range 10-12). All patients had pancolitis. Two patients, one UC and one CD, had primary sclerosing cholangitis. Conclusion: Chilean patients with IBD have a risk to develop CCR during the course of the disease. The longer duration, greater anatomic extent of colitis and the presence of primary sclerosing cholangitis are risk factors of this complication. Chemoprevention and surveillance guidelines with new endoscopic techniques might be best approach to decrease the incidence of CCR in patients with IBD.

Key words: Inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis and colon cancer.

Introducción

El término enfermedad inflamatoria intestinal (EII) incluye la colitis ulcerosa (CU), la enfermedad de Crohn (EC) y la EII no clasificable. Estas enfermedades contribuyen en forma significativa a la patología colorectal por su cronicidad, severidad, evolución en recaí-

das, limitada eficacia terapéutica y por tener riesgo de desarrollar un cáncer colorectal (CCR) durante su evolución.

Si bien está ampliamente aceptado que tanto la CU como la EC se asocian con un mayor riesgo de desarrollar CCR, la magnitud de este aumento es aún motivo de debate¹⁻³. Esto se debe a las importantes discrepancias en cuan-

⁽¹⁾ Departamento de Cirugía, Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

⁽²⁾ Sección de Gastroenterología, Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

⁽³⁾ Internos de Medicina, Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

Recibido: 06/03/2008

Aceptado: 20/03/2008

to a los resultados publicados históricamente^{4,5} y los más recientes^{6,7}, que sugieren un aumento más discreto de la incidencia de CCR entre los pacientes con EII. Sin duda las vías de selección inherentes a series de hospitales de mayor complejidad o derivación con pacientes con una EII más severa o con pacientes que han sido referidos con un diagnóstico de cáncer explique el mayor riesgo sugerido en los estudios iniciales. Eaden y cols. en un metanálisis que incluyó 116 estudios señalan que la prevalencia de CCR en pacientes con CU es en total de un 3,7%, aumentando a 5,4% en aquellos pacientes con pancolitis⁸.

El riesgo de CCR en pacientes con EII está influenciado por la duración, severidad y extensión de la enfermedad, presencia de colangitis esclerosante primaria, historia familiar de CCR e ileitis por reflujo⁹. Aunque los datos sobre el riesgo de displasia en la mucosa del colon y CCR en pacientes con EC son menos abundantes que en CU, varios estudios han demostrado que el riesgo de estas complicaciones en pacientes con EC con compromiso del colon es probablemente similar a los pacientes con CU^{6,10}. Además los pacientes con EC de intestino delgado presentan un mayor riesgo de desarrollar adenocarcinoma en el intestino delgado^{7,11}.

El objetivo de este estudio es describir las características clínicas de los pacientes con EII atendidos en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile y que han desarrollado un CCR durante su evolución.

Pacientes y Métodos

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo con 318 pacientes mayores de 14 años, diagnosticados como EII, atendidos en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile entre Enero de 1987 y Diciembre del 2006 con un período de seguimiento entre 12-200 meses. Se diagnosticó CU en aquellos pacientes que, además de presentar un cuadro clínico sugerente, contaban con alteraciones endoscópicas características del colón, que en todos incluía el recto con hiperemia y edema de la mucosa, la que se observó granular y friable en forma

continua y con la presencia de ulceraciones o pseudopólipos y en quienes se había descartado causas inflamatorias específicas o infecciosas bacterianas o parasitarias. Todos los pacientes contaban con series de biopsias compatibles con el diagnóstico de colitis ulcerosa. Se consideraron portadores de EC a aquellos pacientes que presentaban un cuadro clínico sugerente y que tenían alteraciones del intestino delgado, colon o ambos, con presencia de úlceras aftoideas, fístulas, fisuras, estenosis segmentarias, compromiso perianal, lesiones que frecuentemente alternaban con mucosa aparentemente sana, asociado a una biopsia altamente sugerente. La localización y extensión del compromiso de CU o EC se determinó por la endoscopia, exámenes de imágenes o ambos. En aquellos pacientes con EII que presentaban un compromiso proximal al ángulo esplénico, el compromiso fue catalogado como pancolitis. El diagnóstico de colangitis esclerosante primaria se fundamentó por las alteraciones en la biopsia hepática y/o en los estudios de imágenes (colangiopancreatografía endoscópica retrógrada y/o colangiografía magnética de vía biliar).

De este universo de pacientes con EII, se seleccionaron a aquellos que desarrollaron un CCR durante su evolución. Se consideró que hubo un adecuado programa de vigilancia de CCR en aquellos pacientes en los que después de diez años de evolución de la EEII fueron sometidos a colonoscopías y biopsias escalonadas una vez cada dos años. Todos los CCR fueron reetapificados de acuerdo a la Clasificación TNM del American Joint Committee on Cancer¹².

Resultados

De los 318 pacientes con EII, 241 (76%) presentaban el diagnóstico de CU y 77 (24%) EC. El 30,8% del total de pacientes con EII atendidos durante el período Enero de 1987-Diciembre del 2006 necesitó algún tipo de cirugía, correspondiendo a 36 pacientes con EC y 62 pacientes con CU (todos con colectomía total y reservorio). En ese grupo de pacientes con EII sin colectomía total (256 pacientes),

cinco pacientes (1,9%) desarrollaron un CCR durante su evolución, tres de ellos portaban una CU (1,7%) y dos una EC (2,6%). La localización del CCR se puede apreciar en la Tabla 1. La edad promedio al momento de diagnosticar el CCR fue de 47 años con un rango de 30 a 57 años de edad. El tiempo entre el diagnóstico de la EII y el desarrollo de CCR fue de 12,5 años con un rango de 10 a 12 años. Todos los enfermos con EII y CCR eran de sexo masculino. En relación a la extensión de la EII y el desarrollo de CCR, los cinco pacientes presentaban un compromiso de tipo pancolitis. Dos pacientes, uno con CU y uno con EC, presentaron durante su evolución el diagnóstico de colangitis esclerosante primaria. Los dos pacientes se encontraban en tratamiento con ácido ursodeoxicólico en dosis de 15 mg/kg de peso. En ningún paciente se consignó el antecedente de CCR esporádico o hereditario. De los cinco pacientes, sólo tres cumplían con un adecuado programa de vigi-

lancia con colonoscopia con biopsias escalonadas cada dos años después de 10 años de evolución de su EII.

El tratamiento médico de estos 5 pacientes a lo largo de su evolución consistió en el uso de corticoides en dosis habituales durante las crisis (40-60 mg/día y disminución según programa) y sulfasalazina o 5-ASA derivados en dosis habituales como terapia de mantención (2-3 gr/día). Sin embargo, en tres de ellos este tratamiento fue irregular e intermitente.

La cirugía por CCR correspondió al 6,1% del total de cirugía en los pacientes con EII, siendo un 8,3% en los pacientes con EC y un 4,8% en los con CU (Tabla 2). El tipo de operación realizada en los cinco pacientes con CCR se describe en la Tabla 3. Uno de los pacientes con EC necesitó ser reoperado en una segunda oportunidad porque desarrolló un segundo CCR durante su evolución. El estadio del cáncer colorectal al momento de su diagnóstico se aprecia en la Tabla 4.

Tabla 1. Ubicación del Cáncer colorectal en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Número total de neoplasias: 6

	Colon ascendente	Colon transverso	Colon descendente	Recto
CU	1	1	1	0
EC	1	0	0	2

CU: colitis ulcerosa. EC: enfermedad de Crohn.

Tabla 2. Relación entre el número de cirugías realizadas por cáncer colorectal y el total de cirugías en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

	Nº total de pacientes	Nº total de cirugías	Nº de cirugías por CCR
EII	318	98 (30,8%)	6 (6,12%)
CU	241	62 (25,7%)	3 (4,83%)
EC	77	36 (46,8%)	3* (8,33%)

EII: enfermedad inflamatoria intestinal. CU: colitis ulcerosa. EC: enfermedad de Crohn. CCR: cáncer colorectal. *: un paciente con EC presentó una segunda lesión durante su seguimiento a nivel del recto y fue operado dos veces.

Tabla 3. Cirugía realizada en pacientes con EEII y CCR

Paciente	Diagnóstico inicial	Cirugía 1	Diagnóstico 2	Cirugía 2
1	EC CEP Ca Colon Derecho	Colectomía total IRA	EC CEP Ca Colon Derecho Ca Recto	Proctectomía Ileostomía definitiva
2	CU Ca Colon Derecho	Colectomía total Ileostomía transitoria	CU Ca Colon Derecho	Extirpación recto Reservorio ileal
3	CU	Colectomía total Ileostomía transitoria	EC Ca Recto	Proctectomía Ileostomía definitiva
4	CU CEP Ca Colon Trans	Proctocolectomía Ileostomía transitoria	CU CEP Ca Colon Trans	Reservorio ileal
5	CU Ca Colon Izq	Colectomía izq Colostomía	CU Ca Colon Izq Carcinomatosis peritoneal	

EC: Enfermedad de Crohn; CU: Colitis Ulcerosa; CEP: Colangitis Esclerosante Primaria; IRA: Anastomosis ileorectal; Proctectomía: Resección de Ano, Esfínteres y Recto; Proctocolectomía Colectomía total: Resección de Recto con conservación de ano y esfínteres

Tabla 4. Estadio del cáncer colorectal al momento del diagnóstico

Estadio Tumoral	Colon ascendente	Colon transverso	Colon descendente	Recto
Estadio I	2	-	-	1
Estadio IIA	-	-	-	1
Estadio IIIB	-	1*	-	-
Estadio IV	-	-	1*	-

* Pacientes que no se encontraban en un programa de de vigilancia colonoscópico

Discusión

Los pacientes con EII, ya sea CU o EC, presentan un riesgo elevado de desarrollar cáncer gastrointestinal, particularmente cáncer colorectal. En acuerdo con los datos internacionales, nuestro estudio demuestra que en una población nacional de pacientes con EII el CCR puede estar presente y ser una complicación en la evolución de estos pacientes. La exacta magnitud del riesgo de CCR ha sido difícil de cuantificar debido a los numerosos errores metodológicos y discrepancias en los diferentes estudios, las que incluyen además diferen-

cias geográficas y de incidencia de CCR en la población étnica incluida. Por otra parte las estimaciones iniciales sobre la incidencia de CCR en pacientes con EII fueron descritas por instituciones médicas de referencia que atendían pacientes con una mayor extensión, duración y severidad de la enfermedad. Estudios publicados a principios de la década de los noventa mostraron que los pacientes con CU tenían una incidencia de CCR 4,1 a 5,7 veces superior al grupo sin CU⁴. Los resultados de estos estudios son muy similares a los comunicados por un metanálisis que incluyó 116 estudios, determinando una probabilidad

acumulada de desarrollar CCR en pacientes con CU de 2,1% a los 10 años de diagnóstico, 8,5% a los 20 años y 17,8% a los 30 años⁸. Sin embargo, estudios recientes han sugerido que el riesgo de desarrollar CCR en pacientes con EII probablemente sea menor que el descrito en los estudios iniciales. Jess y cols mostraron que en una población de 378 pacientes con CU la incidencia acumulada de CRC fue de 0% a los 5 años, 0,4% a los 15 años y 2% a los 25 años después del diagnóstico de CU⁷. Es importante señalar que los autores sugieren que el modesto riesgo presentado en esta población no puede ser únicamente reflejo de un menor riesgo de CCR en pacientes con EII, sino más bien de un adecuado y exitoso programa de prevención que incluya calidad de la atención del paciente, adherencia a los controles y fármacos tales como aminosalicilatos, vigilancia colonoscópica y cuando es necesario proctocolectomía. Un estudio reciente sobre el papel del programa de vigilancia colonoscópica del CCR mostró que la incidencia acumulada de CCR fue de 0% a los 10 años, 2,5% a los 20 años, 7,6% a los 30 años y 10,8% a los 40 años¹³. En relación a la cirugía es importante mencionar que en nuestro estudio 62 pacientes con CU tuvieron una proctocolectomía como tratamiento definitivo de su enfermedad, sin duda todos ellos hubiesen sido un grupo de alto riesgo de CCR en caso de haber mantenido su colon *in situ*. Nuestro estudio por ser retrospectivo y carecer de un completo registro de los pacientes atendidos no permite determinar en esta población de pacientes con EII cual es la incidencia acumulada de CCR según los años de evolución de su enfermedad. Pese a ello, este estudio muestra que el tiempo entre el diagnóstico de la EII y el desarrollo de CCR fue de 12,5 años con un rango de 10 a 12 años, confirmando la relación entre la duración prolongada de la EII y el riesgo de desarrollar CCR.

Aunque el conocimiento del riesgo de CCR en pacientes con EC es mucho menor que en CU, estudios han demostrado que el riesgo de CCR es probablemente similar a la de los pacientes con CU^{6,11}. En un estudio reciente el riesgo relativo de los pacientes con EC se situaba en 2,64, muy similar al 2,75 de los pa-

cientes con CU⁶. La incidencia acumulada en pacientes con CU y EC extensa parece ser similar: 8% a los 22 años en EC y 7% a los 20 años en CU¹⁰. Ekbohm y cols mostraron un riesgo relativo de CCR, 5,6 si el compromiso era únicamente de colon y 2,5 cuando se consideraron todos los pacientes con EC independiente del área comprometida. No se apreció un aumento del riesgo de CCR en pacientes con EC y compromiso exclusivamente de íleon¹⁴. En nuestro estudio dos de los cinco pacientes con CCR presentaban una EC, confirmando que esta complicación también se presenta en este grupo de pacientes con EII. Pacientes con EC presentan además un mayor riesgo de desarrollar un cáncer de intestino delgado^{7,11}. En un estudio reciente el riesgo relativo de desarrollar un cáncer de intestino delgado fue de 41,1 con un intervalo de confianza amplio (8,5-120)⁷. Pese a este mayor riesgo la incidencia acumulada solo fue de 1,7% a los 25 años, probablemente debido a la baja incidencia de este tipo de cáncer en la población general.

El CCR que se desarrolla en pacientes con EII presenta características clínicas que permiten diferenciarlo de CCR esporádico⁹. El CCR asociado a EII afecta a individuos más jóvenes que en la población general, situación que es confirmada en nuestro estudio. La edad promedio al momento de diagnosticar el CCR fue de 47 años con un rango de 30 a 57 años de edad. En pacientes con EII la evolución a adenocarcinoma desde la displasia plana y no polipoidea es más frecuente que el adenocarcinoma esporádico, situación que es necesario considerar al momento de decidir el número de biopsias que es necesario tomar en un programa de vigilancia. La multifocalidad que pueden presentar los pacientes con EII que desarrollan un CCR, lo que incluye una mayor posibilidad de encontrar adenocarcinoma sincrónico y cáncer localizados en colon derecho, está dada por la severidad y extensión de la inflamación. En nuestro estudio dos pacientes desarrollaron un adenocarcinoma en colon derecho. Estudios han demostrado que la secuencia de eventos moleculares que conducen al desarrollo de adenocarcinoma es diferente al del adenocarcinoma esporádico⁹. Aunque la

frecuencia de presentación de los dos principales tipos de inestabilidad genómica, inestabilidad microsomal y microsatelital, parece ser similar en ambos tipos de adenocarcinoma, el momento de presentación en ambos parece ser diferente. Mientras la pérdida de la función del gen APC es frecuente y precoz en el adenocarcinoma esporádico, las mutaciones del gen p53 ocurren más precozmente en el adenocarcinoma asociado a EII presentándose incluso en mucosa sin displasia.

Además de la relación entre la duración prolongada de la EII y el riesgo de CCR, otros factores como extensión de la enfermedad, colangitis esclerosante primaria, ileitis por reflujo, historia familiar de CCR y la presencia de displasia en otras áreas del intestino también parecen incidir en el desarrollo de esta complicación. Estudios han demostrado la diferencia en el riesgo de sufrir un CCR dependiendo de la extensión del área comprometida. Mientras el riesgo no parece aumentar en pacientes con proctitis, este aumenta a 2,8 veces en pacientes con colitis izquierda y 14,8 veces en pacientes con pancolitis⁴. En nuestro estudio todos los pacientes que desarrollaron un CCR presentaban una pancolitis.

Aunque la asociación entre colangitis esclerosante primaria y EII ha sido descrita principalmente en pacientes con CU, estudios han demostrado que pacientes con EC pueden desarrollar concomitantemente colangitis esclerosante primaria y CCR¹⁵. Estudios han sugerido que el riesgo de CCR es aproximadamente cuatro veces mayor en pacientes con CU y colangitis esclerosante primaria comparado con CU aislada¹⁶. Posibles mecanismos de esta asociación incluyen compromiso inflamatorio subclínico de larga duración, déficit de ácido fólico, y alteración de las sales biliares¹⁷. En relación a este último factor, se ha sugerido que el uso de ácido ursodeoxicólico en dosis adecuadas podría disminuir el riesgo de CCR¹⁷. Actualmente los Consensos sobre EII y CCR sugieren que todos los pacientes con colangitis esclerosante primaria sin conocimiento de tener una EII deben ser evaluados con una colonoscopia. Una vez diagnosticada una colangitis esclerosante primaria, los pacientes con EII deben ser ingresados a un programa de

vigilancia anual¹⁸. En nuestro estudio dos pacientes, uno con CU y otro con EC, habían desarrollado una colangitis esclerosante primaria antes del diagnóstico del CCR.

Los motivos de la disminución de la incidencia de CCR en pacientes con EII observadas en las publicaciones recientes debe ser aún determinados. Una de las posibilidades podría ser el efecto de una adecuada adherencia al tratamiento y de los programas de vigilancia¹³. El objetivo del tratamiento y de los controles colonoscópicos regulares es en lo posible, disminuir el riesgo de displasia-cáncer y detectar la displasia en la forma más precoz posible y actuar en consecuencia. Es posible considerar que una disminución en la duración y severidad de la inflamación pueda disminuir el riesgo de neoplasia². Estudios retrospectivos han sugerido que los 5-aminosalicilatos y sus derivados podrían tener un efecto protector en la progresión a neoplasia en pacientes con colitis¹⁹. Por el contrario, el déficit de folato ha sido asociado con un aumento en el riesgo de CCR²⁰. Pacientes con EII poseen una mayor predisposición a presentar un déficit de folato debido a una menor ingesta nutricional, excesiva pérdida por la enfermedad activa, disminución de la absorción intestinal dado por la sulfasalazina. Esto último apoya la indicación de asociar folato a todos aquellos pacientes que usen sulfasalazina. Algunos autores han sugerido que los 5-aminosalicilatos no deberían ser suspendidos al iniciar tratamiento inmunosupresor con azatioprina o 6-mercaptopurina debido al escaso efecto quimioprotector que poseen estos fármacos tiopurínicos en el desarrollo de CCR²¹.

En conclusión, nuestras observaciones muestran que los pacientes con EII, CU y EC, pueden presentar un mayor riesgo de desarrollar CCR. Este riesgo puede ser influenciado por la presencia de diferentes factores donde destaca la duración y extensión de la EII así como también la presencia de colangitis esclerosante primaria. Una adecuada adherencia al tratamiento asociado a un adecuado programa de vigilancia colonoscópica que incluya el uso de técnicas de cromosendoscopia podría ser fundamental para disminuir la incidencia de CCR en pacientes con EII.

Resumen

El riesgo de cáncer de colorectal (CCR) en pacientes con Enfermedad inflamatoria intestinal (EII) está aumentado. Este riesgo está asociado principalmente con la duración prolongada de la enfermedad, extensión del área comprometida y la presencia de colangitis esclerosante primaria. **Objetivo:** Analizar nuestra experiencia en pacientes con EII controlados en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile y describir las características clínicas de los pacientes con EII que desarrollaron CCR durante su evolución. **Pacientes y Métodos:** Estudio retrospectivo con 318 pacientes con EII (rango de edad 30-57 años, 120 mujeres) tratadas entre Enero de 1987 y Diciembre del 2006. **Resultados:** Doscientos cuarenta y un pacientes con colitis ulcerosa (CU) y 77 con Enfermedad de Crohn (EC). Cinco pacientes (1,6%), tres CU y dos EC, desarrollaron CCR durante este período. El tiempo promedio entre el diagnóstico de EII y el de CCR fue de 12,5 años (rango: 10-12 años). Todos los pacientes tenían una pancolitis. Dos pacientes, uno con CU y otro con EC, presentaron una colangitis esclerosante primaria. **Conclusión:** Los pacientes chilenos con EII tienen un riesgo de desarrollar CCR durante su evolución. Larga duración de la enfermedad, extensión del área comprometida y la presencia de colangitis esclerosante primaria son factores de riesgo de esta complicación. La quimioprevención y programas de vigilancia con nuevas técnicas endoscópicas podrían ser las principales estrategias para disminuir la incidencia de CCR en pacientes con EII.

Palabras clave: Enfermedad inflamatoria intestinal, Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa

Bibliografía

- 1.- Connell W. Surveillance for dysplasia is necessary for patients with ulcerative colitis. PRO: endoscopic surveillance minimizes the risk of cancer. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1631-1633.
- 2.- Shanahan F, Quera R. Surveillance for dysplasia is necessary for patients with ulcerative colitis. CON: surveillance for ulcerative colitis-associated cancer: time to change the endoscopy and the microscopy. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1633-1636.
- 3.- Bernstein C N. Surveillance for dysplasia is necessary for patients with ulcerative colitis. A BALANCING VIEW: dysplasia surveillance in ulcerative colitis-sorting the PRO from the CON. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1636-1637.
- 4.- Ekobom A, Helmick C, Zack M, Adami H O. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med* 1990; 323: 1228-1233.
- 5.- Karlen P, Lofbger R, Brostrom O, Leijonmarck C E, Hellers G, Person P G. Increased risk of cancer in ulcerative colitis: A population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1047-1052.
- 6.- Bernstein C N, Blanchard J F, Kliever E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease. *Cancer* 2001; 91: 854-62.
- 7.- Jess T, Loftus E V, Velayos F S, Harmsen W S, Zinsmeister A R, Smyrk T C, et al. Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based from Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2006; 130: 1039-1046.
- 8.- Eaden J A, Abrams K R, Mayberry J F. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001; 48: 526-535.
- 9.- Xie J, Itzkowitz S H. Cancer in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008; 21: 14: 378-389.
- 10.- Gillen C, Walmsley R, Prior P, Andrews H, Allan R. Ulcerative colitis and Crohn's disease: a comparison of the colorectal cancer risk in extensive colitis. *Gut* 1994; 35: 1590-1592.
- 11.- Jess T, Winther KV, Munkholm P, Langholz E, Binder V. Intestinal and extra-intestinal cancer in Crohn's disease: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County, Denmark. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 287-293.
- 12.- AJCC Cancer Staging Manual 6 th ed. New York, NY : Springer 2002; 113-124.
- 13.- Rutter M D, Saunders B P, Wilkinson K H, Rumbles S, Schofield G, Kamm M A, et al. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2006; 130: 1030-1038.
- 14.- Ekobom A, Helmick C, Zack M, Adami H O. Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *Lancet* 1990; 336: 451-459.
- 15.- Berger Z, Quera R, Contreras L, Jensen C. Cáncer de colon pesquisado en masa o lesión asociada a displasia (DALM) en enfermedad de Crohn con colangitis esclerosante primaria. *Gastr Latinoam* 2005; 16: 255-261.
- 16.- Soetikno R, Lin O, Heidenreich P, Young H, Blackstone M. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 48-54.
- 17.- Talwalkar J, Lindor K. Primary cholangitis. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 62-72.
- 18.- Itzkowitz S H, Present D H. Consensus conference: colorectal cancer screening and surveillance in inflammatory bowel disease: *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 341-321.

- 19.- Velayos P S, Terdiman J P, Walsh J M. 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.
- 20.- Freudenheim J L, Graham S, Marshall J R, Haughey B P, Cholewinski S, Wilkinson G. Folate intake and carcinogenesis of the colon and rectum. *Int J Epidemiol* 1991; 20: 368-374.
- 21.- Matula S, Croog V, Itzkowitz S, Harpaz N, Bodian C, Hossain S, et al. Chemoprevention of colorectal neoplasia in ulcerative colitis: the effect of 6-mercaptopurine. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 1015-1021.

Correspondencia a:
Dr. Christian Jensen B.
E-mail: cjensen48@hotmail.com