

## **Histoire naturelle et facteurs de risque du cancer colorectal au cours des maladies inflammatoires intestinales**

### **Natural history and risk factors for colorectal cancer in inflammatory bowel disease**

E. LOUIS, J. BELAICHE

*Department of Gastroenterology, CHU of Liège (Belgium)*

#### **RÉSUMÉ**

Les patients souffrant de maladie de Crohn (MC) et de colite ulcéreuse sont exposés à un risque accru de développer un cancer colorectal. Ce risque commence à s'élever 8 à 10 ans après le diagnostic et atteint environ 8 % après 20 ans et 18 % après 30 ans. Les principaux facteurs de risque sont une colite étendue, la longue durée de la maladie, et comme facteurs associés, une cholangite sclérosante et des antécédents familiaux de cancer colorectal. Ces cancers sont parfois difficiles à diagnostiquer, souvent multifocaux, et se présentent sous forme plane ou peuvent même se développer sur une muqueuse d'apparence normale. Toutefois, la mortalité ne semble pas différente de celle du cancer colorectal dans la population générale.

#### **SUMMARY**

Patients with a Crohn's or ulcerative colitis are at increased risk to develop a colorectal cancer. This risk starts to increase 8-10 years after diagnosis and reaches around 8 % after 20 years and 18 % after 30 years. Main risk factors are extensive colitis, long duration of the disease, associated sclerosing cholangitis and family history of colorectal cancer. These cancers are sometimes difficult to diagnose, often multifocal and occurring on flat or even normal-appearing mucosa. Mortality however does not seem very different from colorectal cancer in the general population.

**Mots-clés:** cancer colorectal; cholangite; colite; maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI).

**Key-words:** cholangitis; colitis; colorectal cancer; inflammatory bowel disease (IBD).

#### **INTRODUCTION**

Dans les pays occidentaux, la prévalence des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) a augmenté de façon significative au cours des dernières décades. L'amélioration des traitements médicaux et chirurgicaux a permis un allongement très significatif de l'espérance de vie des patients atteints de ces affections. Toutefois, les complications à long terme, en particulier le risque de cancer colorectal, continuent à poser problème. On estime que 2 % des cancers colorectaux de la population en général surviennent chez des patients porteurs de MICI [1], et inversement, la prévalence globale du cancer colorectal sur côlon de MICI est d'environ 3-4 % [2]. Le but de la présente publication est de passer en revue l'histoire naturelle et les facteurs de risque du cancer colorectal dans les MICI.

#### **RISQUE DE CANCER COLORECTAL SUR COLITE ULCÉREUSE ET MALADIE DE CROHN**

Un risque accru de cancer colorectal sur colite ulcéreuse (CU) est reconnu depuis longtemps [3], tandis que dans

la maladie de Crohn (MC) il a été démontré beaucoup plus récemment [4]. Même dans la CU, ce risque est très variable et reflète vraisemblablement des différences de méthodologie et de véritables différences entre les centres de référence et les populations étudiées [2]. La cohorte idéale pour l'évaluation du risque du cancer colorectal dans les MICI devrait être suffisamment large pour permettre l'évaluation dans le cadre d'intervalles de confiance limités, sur base d'une population hétérogène et avec une durée de surveillance couvrant une période de temps suffisante. Le risque devrait être calculé selon les courbes de Kaplan-Meier. Dès lors, la durée de la maladie est prise en compte et le risque cumulé est calculé en tenant compte de facteurs interférants tels que la proctocolectomie et les décès attribuables à une autre cause. Ce risque étant faible dans une population générale de sujets relativement jeunes, établir des risques relatifs est d'une valeur limitée. En dehors de ces considérations méthodologiques, la méthode utilisée pour déterminer l'étendue de la colite ulcéreuse constitue un autre problème crucial du fait que le risque accru de cancer colorectal a été principalement associé à des colites ulcéreuses qui s'étendent au-delà de l'angle splénique [5]. Ce point particulier a été démontré par des exemples de colites classées colites gauches sur base des lésions microscopiques mais au cours desquelles l'examen histologique avait montré l'extension d'une véritable pancolite. Dans la MC, le risque de cancer colorectal est plus difficile à évaluer puisqu'il est associé uniquement à une pancolite de Crohn et non pas à une atteinte isolée iléale ou du tractus digestif supérieur, ou même à une maladie colique à localisation focale. Plusieurs séries hospitalières et plus récemment des études de population ont clairement démontré que le risque sur pancolite de Crohn est égal à celui de la pancolite ulcéreuse et que les facteurs de risque associés sont les mêmes [1, 4, 6]. Dans les pancolites sur MICI, les études de population portant sur la CU ont montré un risque global de 2-16 % après 20 ans et de 30 % après 30 ans (Tableau I). Une méta-analyse récente a montré un risque de 2 % après 10 ans, 8 % après 20 ans et 18 % après 30 ans [2].

**TABLEAU I. RISQUE DE CANCER COLORECTAL DANS LA PANCOLITE ULCÉREUSE SUR BASE D'ÉTUDES DE POPULATION**

Pays	Période	Pancolites	Cancers	Risque cumulatif	Taux de colectomie
Suède (Ekbom)	1922-1987	1045	65	16 % après 20 ans (âge au diagnostic > 40 ans) 5 % après 20 ans (âge au diagnostic < 40 ans)	Non spécifié
Israël (Gilat)	1970-1986	Non spécifié	13	13.8 % après 20 ans	5,2 % + 3.8 % de colectomie partielle
Suède (Brostrom)	1945-1979	1339	24	7,5 % après 20 ans	21 % (après 15 ans)
Danemark (Hendriksen)	1960-1978	124	7	1,3 % après 18 ans	31 % (après 18 ans)
Danemark (Langholz)	1962-1987	207	6	3.1 % après 21 ans	32,4 % (après 25 ans)

## INFLUENCE DE L'EXTENSION DES LÉSIONS

Contrairement à la pancolite, le risque n'est pas significativement accru dans la proctite ulcéreuse et la colite gauche et n'a pas été démontré dans les formes coliques focales de la maladie de Crohn. Dans deux études différentes, le risque global pour la colite gauche était de 3,8 % à 20 ans et < 5 % après 30 ans [5, 7]. Ce risque semble être moins élevé dans la proctite mais il n'a jusqu'à présent été évalué de façon spécifique que dans une cohorte suivie en Israël laquelle n'a démontré aucun cas de cancer colorectal survenu sur proctite [7]. On ignore si l'inflammation microscopique a une signification équivalente à l'inflammation macroscopique. Les études de population disponibles prennent essentiellement en compte l'inflammation macroscopique pour déterminer l'étendue des lésions. U a été suggéré que l'inflammation par elle-même constituait un facteur de risque de cancer colorectal mais jusqu'à présent aucun risque accru n'a été démontré chez les patients porteurs de lésions microscopiques au-delà de l'angle gauche atteint par les lésions macroscopiques situées en aval. Ce risque ne semble pas majoré dans les proctites mais est seulement légèrement majoré dans les colites gauches.

## DURÉE DE LA MALADIE ET ÂGE DU DIAGNOSTIC

Comme nous l'avons vu plus haut, l'influence de la durée de la maladie sur le facteur de risque de cancer colorectal dans les MICI a été clairement démontré sur base d'estimation de ce risque à différents moments dans des séries de population. En pratique, il existe un risque progressif qui n'est pas significativement supérieur à

celui de la population générale avant 8 à 10 ans d'évolution de la maladie [1], mais qui s'accroît ensuite de 0,5 % à 1 % par an [8]. La jeunesse du patient au moment du diagnostic constitue un facteur risque indépendant, difficile à apprécier, et qui demeure controversé [5]. En dehors du fait que les sujets jeunes au moment du diagnostic, resteront longtemps porteurs de la maladie, celle-ci tend à être plus extensive chez les sujets plus jeunes. En pratique, chez de tels patients, il n'existe pas d'argument en faveur d'une surveillance anticipée.

## **ASSOCIATION AVEC LA CHOLANGITE SCLÉROSANTE (CS)**

La prévalence de la CS est d'environ 5 % dans la pancolite. D'autre part, en cas de CS, l'existence d'une colite a été estimée à 90 % lorsque l'inflammation microscopique est prise en compte. Pour cette raison, une coloscopie avec biopsies est recommandée même en l'absence de lésion macroscopique dès que le diagnostic de CS a été posé. Plusieurs petites séries ont suggéré que la CS représente un risque indépendant de cancer colorectal sur MICI, en particulier dans la CU. Cette constatation a été récemment confirmée par de plus larges études. Dans une étude réalisée à la clinique de Cleveland entre 1976 et 1994, 132 cas de CU avec CS ont été comparés avec des cas isolés de CU [9]. Les fréquences de cancer colorectal étaient respectivement de 13 % et de 3 %, avec un accroissement significatif du risque de 3,2 % dans le premier groupe. Dans une étude suédoise de cas contrôles, les taux de cancer colorectal étaient respectivement de 10 %, 33 % et 40 % après 10, 20 et 30 ans d'évolution de la CU associée à une CS, ce qui est très significativement supérieur aux taux observés dans les pancolites sur CU [10]. Le mécanisme de ce risque accru persiste après transplantation hépatique pour CS [11], et demeure inconnu. Une prédisposition génétique commune à la CS et au cancer colorectal a été envisagée mais n'a pas été démontrée tandis que le rôle spécifique de la bile dans la carcinogenèse colique fait l'objet d'études approfondies. Une autre explication, plus banale, pourrait être le fait que la pancolite associée à la CS est habituellement plus modérée et reste plus longtemps non diagnostiquée, ce qui contribuerait à accroître la durée réelle de la maladie. En tenant compte de ce qui précède, il est généralement admis que la surveillance colique commence dès que le diagnostic de CS a été posé.

## **ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX DE CANCER COLORECTAL**

Comme pour le cancer colorectal sporadique, les antécédents familiaux de cancer colorectal augmentent le risque d'un tel cancer dans la CU aussi bien que dans la MC [12]. En revanche, un cas de MICI chez un parent du premier degré n'accroît pas le risque de cancer colorectal dans la famille [13]. En cas de CU, le risque relatif est de 2,5 lorsqu'il existe un cancer colorectal chez un parent du premier degré et il atteint 9,2 en cas de CU et de MC si le cancer est survenu avant l'âge de 50 ans. Malgré ces données, aucune ligne de conduite n'a été proposée pour ce sous-groupe de patients. Des études complémentaires sont nécessaires afin de déterminer si en pareil cas, le programme de surveillance doit débuter plus tôt avec des coloscopies plus fréquentes.

## **SÉVÉRITÉ DE L'INFLAMMATION**

Des études anciennes ont suggéré que l'inflammation colique chronique joue en faveur du développement du cancer. Toutefois, ceci n'a pas été clairement démontré. L'absence de risque accru de cancer colorectal dans la proctite et la procto-sigmoïdite, même lorsque l'inflammation est chronique et sévère, constitue un argument en défaveur de cette théorie. Si la sévérité de l'inflammation ne peut pas être considérée actuellement comme un facteur de risque indépendant de développement de cancer, l'existence de l'inflammation demeure néanmoins le mécanisme clé de sa pathogénie [14]. L'inflammation colique chronique peut jouer un rôle favorisant de la carcinogenèse via au moins deux mécanismes. Le premier implique la production de cytokines pro-inflammatoires, telles que le TNF- $\alpha$ , l'IL-1 $\beta$ , l'IL-6, ou la chémokine IL-8, molécules capables d'empêcher la glycolysation des glycoprotéines de la bordure en brosse des colonocytes [15-17]. Cette modification chimique conduit à une prolifération des cellules épithéliales en réponse à toute une série de lectines [18]. Le second mécanisme implique les mêmes cytokines mais cette fois via l'activation du métabolisme de l'acide arachidonique ce qui conduit à la production de prostaglandins (principalement via la cyclo-oxygénase inducible, COX 2) et les leucotriènes (via la 5'-lipo-oxygénase) [19]. Ces réactions réduisent le pool d'acide arachidonique non estérifié qui joue habituellement un rôle dans l'apoptose [20]. Ces deux mécanismes combinés (prolifération accrue et réduction de l'apoptose des colonocytes) jouent certainement un rôle clé dans le développement du cancer colorectal sur MICI. L'effet délétère de l'inflammation chronique semble indirectement confirmé par le

pouvoir protecteur potentiel de certains médicaments utilisés dans le contrôle de l'inflammation des MICI, essentiellement les composés 5-ASA. Les études de cas contrôles ont montré une réduction significativement dose-dépendante du cancer colorectal chez les patients qui ont été traités par Salazopyrine ou Mesalazine durant de longues périodes [21, 22]. Cet aspect de même que ceux d'autres traitements susceptibles d'influencer la carcinogenèse dans les MICI sont largement développés dans une autre publication de ce même numéro d'Acta Endoscopica consacré à la chimioprévention des MICI.

## **ILÉITE PAR REFLUX**

Une étude récente suggère que l'iléite par reflux, « backwash ileitis », une entité dont l'existence propre demeure controversée pourrait être un facteur de risque indépendant de cancer colorectal sur CU [23]. Ces données demandent à être confirmées avant de pouvoir être prises en compte.

## **CARACTÉRISTIQUES DU CANCER COLORECTAL SUR MICI**

Le diagnostic de cancer colorectal compliquant les MICI demeure difficile. Les symptômes peuvent être masqués par la colite elle-même et les lésions endoscopiques ou radiologiques sont plus souvent difficiles à interpréter. Ces cancers surviennent chez des sujets plus jeunes que ceux observés dans la population générale et sont souvent multifocaux [1, 6]. Le cancer se développe sous forme d'une lésion plane dans 95 % des cas, et échappe à la séquence classique adénome-cancer [24]. Il est souvent associé à une dysplasie focale ou diffuse [1, 25]. Ces cancers sont souvent très invasifs en dépit de leur petite dimension. Le plus souvent, il s'agit de carcinomes indifférenciés. Néanmoins, dans la population générale, les taux de survie totaux sont équivalents à ceux du cancer sporadique, c'est-à-dire de l'ordre de 40 à 50 % à 5 ans [1].

## **CONCLUSION**

Le risque de cancer colorectal est nettement accru dans les MICI. Ceci est particulièrement vrai dans des sous-groupes de patients porteurs de pancolite, présentant une maladie de longue durée, en cas d'association avec une CS ou d'antécédent familial de cancer colorectal. Son diagnostic est souvent difficile et un programme de surveillance optimal reste à définir.

## **RÉFÉRENCES**

1. 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.
2. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001 ; 48:526-35.
3. Slaney G, Brooke BN. Cancer in ulcerative colitis. *Lancet* 1959 ; 2 :694-8.
4. Ekblom A, Helmick C, Zack M, *et al.* Increased risk of large bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *Lancet* 1990; 336: 357-9.
5. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colon cancer: a population-based study. *N Engl J Med* 1990 ; 323 :1228-33.
6. Gillen CD, Walmsley RS, Prior R, *et al.* Ulcerative colitis and Crohn's disease: a comparison of the colorectal cancer risk in extensive colitis. *Gut* 1994 ; 35 : 651-5.
7. Gilat T, Fireman Z, Grossman A, *et al.* Colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a population study in central Israel. *Gastroenterology* 1988 ; 94 : 870-7.
8. Ransohoff DF. Colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1988 ; 94 :1089-91.

9. Loftus EV, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Mahoney DW, Zinsmeister AR, Offord KP, *et al.* Risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1996;110:432-40.
10. Broome U, Löfberg R, Veress B, Eriksson LS. Primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: evidence for increased neoplastic potential. *Hepatology* 1995 ; 22: 1404-8.
11. Loftus EV, Aguilar HI, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Krom RA, Zinsmeister Ar, *et al.* Risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis following orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1998;27: 685-90.
12. Askling J, Dickman PW, Karlen P, Broström E, Lapidus A, Löfberg R, *et al.* Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2001 : 120: 1356-62.
13. Askling J, Dickman PW, Karlen P, Broström E, Lapidus A, Löfberg R, *et al.* Colorectal cancer rates among first-degree relatives of patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Lancet* 2001 ; 357: 262-6.
14. Rhodes JM, Campbell BJ. Inflammation and colorectal cancer: IBD-associated and sporadic colorectal cancer compared. *Trends Mol Med* 2002 ; 8: 10-6.
15. Wimmenauer S, Steiert A, Wolff-Vorbeck G, Xing B, Baier PK, Ruckauer KD, *et al.* Influence of cytokines on the expression of fat ligand and CD44 splice variants in colon carcinoma cells. *Tumour Biol* 1999 ; 20 :294-303.
16. Campbell BJ, Finnie IA, Hounsell EF, Rhodes JM. Direct demonstration of increased expression of Thompson-Friedenreich (TF) antigen in colon adenocarcinoma and ulcerative colitis mucin and its concealment in normal mucin. *J Clin Invest* 1995 :95 :571-6.
17. Karlen P, Young E, Broström O, Löfberg R, Tribukail B, Öst A, *et al.* Sialyn-T $\pi$  antigen as a marker of colon cancer risk in ulcerative colitis: relation to dysplasia and DNA aneuploidy. *Gastroenterology* 1998 ; 115 :1395-1404.
18. Ryder SD, Jacyna MR, Levi AJ, Rizzi PM, Rhodes JM. Peanut ingestion increases rectal proliferation in individual with mucosal expression of peanut lectin receptor. *Gastroenterology* 1998; 114: 44-9.
19. Agoff SN, Brentnall TA, Crispin DA, Taylor SL, Raaka S, Haggitt RC, *et al.* The role of cyclooxygenase 2 in ulcerative colitis-associated neoplasia. *Am J Pathol* 2000 ; 157 : 737-45.
20. Cao Y, Pearman AT, Zimmerman GA, McIntyre TM, Prescott M. Intracellular unesterified arachidonic acid signal apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000 ; 97 :11280-5.
21. Moody GA, Jayanthi V, Probert CSJ. Long-term therapy with sulfasalazine protects against colorectal cancer in ulcerative colitis: a retrospective study of colorectal cancer risk and compliance with treatment in the Leicestershire. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996 ; 8: 1179-83.
22. Eaden J, Abrams K, Ekbohm A, Jackson E, Mayberry J. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000 ; 14 :145-53.
23. Heuschen UA, Hinz U, Allemeyer EH, Stern J, Lucas M, Aut-schbach F, *et al.* Backwash ileitis is strongly associated with colorectal cancer in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001 ; 120 :841-7.
24. Tytgat GN, Dhir V, Gopinath N. Endoscopic appearance of dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease. *Eur J Cancer* 1995; 31A :1174-77.
25. Harpaz N, Talbot IC. Colorectal cancer in idiopathic inflammatory bowel disease. *Semin Diagn Pathol* 1996 ; 13 : 339-57.

## INTRODUCTION

Prevalence of inflammatory bowel diseases (IBD) has significantly increased over the last decades in western countries. Improvement in medical and surgical treatments has dramatically increased life expectancy in these diseases. However long term complications, and particularly colorectal cancer, remain a problem. It is estimated that 2% of the colorectal cancers in the general population occur in IBD patients [1], and conversely that global prevalence of colorectal cancers in colonic IBD is around 3-4% [2]. The aim of this paper is to review natural history and risk factors of colorectal cancer in IBD.

## COLORECTAL CANCER RISK IN ULCERATIVE COLITIS AND CROHN'S DISEASE

The increased risk for colorectal cancer in ulcerative colitis (UC) has been recognized for a long time [3], while in Crohn's disease (CD), it has been more recently demonstrated [4]. Even in UC, this risk varies largely, probably reflecting differences in methodology and true differences between referral centres and population studies [2]. The ideal cohort for the evaluation of colorectal cancer risk in IBD would be large enough to allow risk estimation with small confidence intervals, population based, and followed up over a sufficiently long period of time. Risk should be calculated using Kaplan-Meier curves. Duration of the disease is then taken into account and cumulative risk is calculated with the influence of interfering phenomena such as proctocolectomy and death due to other causes. The risk being low in the general population of relatively young subjects, to establish relative risks is of limited value. Beside these methodological considerations, the method used to determine extent of the colitis is another crucial problem, since the increased risk of colorectal cancer has mainly been associated with colitis extending beyond the splenic flexure [5]. This point is exemplified by colitis which are left-sided according to macroscopic lesions but in which histological analysis shows pancolonic involvement. In CD, the risk of colorectal cancer has been more difficult to recognize probably because it is only associated with Crohn's pancolitis and not with isolated ileal or upper gastrointestinal tract location or even with more focal colonic disease. Several hospital series and more recent population-based studies have however clearly established that the risk in Crohn's pancolitis was similar to UC pancolitis and that associated risk factors were the same [1, 4, 6]. In these IBD pancolitis, population-based studies of UC patients have indicated a global risk of 2 %-16 % after 20 years and 30 % after 30 years (Table 1). A recent metanalysis showed a 2% risk after 10 years, 8 % after 20 years and 18 % after 30 years [2].

**TABLE I. RISK OF COLORECTAL CANCER IN ULCERATIVE PANCOLITIS ACCORDING TO PUBLISHED POPULATION-BASED STUDIES**

Countries	Period	Pancolitis	Cancers	Cumulative risk	Rate of colectomy
Sweden (Ekblom)	1922-1987	1045	65	16 % after 20 years (age at diagnosis > 40 years) 5 % after 20 years (age at diagnosis < 40 years)	Not specified
Israel (Gilat)	1970-1986	Not specified	13	13.8 % after 20 years	5.2 % + 3.8 % of partial colectomy
Sweden (Brostrom)	1945-1979	1339	24	7.5 % after 20 years	21 % (after 15 years)
Danemark (Hendriksen)	1960-1978	124	7	1.3 % after 18 years	31 % (after 18 years)
Danemark (Langholz)	1962-1987	207	6	3.1 % after 21 years	32,4 % (after 25 years)

## INFLUENCE OF DISEASE EXTENT

Contrarily to pancolitis, the risk is not significantly increased in UC proctitis or left-sided colitis and has not been demonstrated bifocal Crohn's colitis. In two different studies, for left-sided colitis the global risk was 3.8 % after 20 years and < 5 % after 30 years [5, 7]. This risk seemed even lower in proctitis, but it was only specifically assessed in a cohort from Israel in which no case of colorectal cancer occurred in proctitis [7]. It is not clearly known if microscopic inflammation has the same significance as macroscopic inflammation. Available population-based studies essentially used macroscopic inflammation to assess disease extent. It has been suggested that inflammation itself may represent a risk factor for colorectal cancer development but an increased risk in patients with microscopic inflammation extending beyond a left-sided macroscopic involvement has not been demonstrated yet. Overall the risk seems not to be increased in proctitis and only a little increased in left-sided colitis.

## DISEASE DURATION AND AGE AT DIAGNOSIS

As seen here above, the influence of disease duration on the risk of colorectal cancer in IBD has been clearly shown by the estimation of this risk at different time points in population-based studies. Practically, there is a gradual increase of the risk, being not significantly higher than in the general population before 8-20 years of disease evolution [1], and increasing thereafter of 0.5 % to 1 % per year [8]. Whether a young age at diagnosis is

an independent risk factor is difficult to know and remains controversial [5]. Beside the fact that people with a young age at diagnosis will remain with their disease for a longer period of time, the disease tends also to be more extensive in younger people. Practically, there is currently no argument to start surveillance earlier in these patients.

## **ASSOCIATION WITH SCLEROSING CHOLANGITIS (SC)**

The prevalence of SC is around 5 % in pancolitis. On the other hand, the existence of a colitis in case of SC has been estimated above 90 % when microscopic inflammation is taken into account. Therefore, a systematic colonoscopy with biopsies even in absence of macroscopic lesion is advocated when a diagnosis of SC is made. Several small series have suggested that SC represented an independent risk factor for colorectal cancer in IBD, particularly in UC. This has more recently been confirmed in larger studies. In a study performed at the Cleveland clinic between 1976 and 1994, 132 UC with SC have been compared to isolated UC [9]. The frequency of colorectal cancer was 13 % and 3 %, respectively, with a significantly increased risk of 3.2 in the first group. In a Swedish case-control study, the rate of colorectal cancer was 10%, 33 % and 40 % after 10, 20 and 30 years of evolution in UC associated with SC, which is significantly higher than in isolated UC pancolitis [10]. The mechanism of this increased risk, which persists after liver transplant for SC [11], is not known. A common genetic predisposition to both SC and colonic colorectal cancer has been proposed but not demonstrated, while the specific role of bile in colonic carcinogenesis is actively studied. Another, more trivial explanation could be that pancolitis associated with SC may be milder and undiagnosed over longer period of time, thus increasing the real duration of the disease. According to that, it is generally admitted that colonic surveillance should start when the diagnosis of SC is made.

## **FAMILIAL HISTORY OF COLORECTAL CANCER**

As for sporadic colorectal cancer, a family history of colorectal cancer increases the risk of such cancer in UC as well as in CD [12]. On the contrary, a first degree relative with IBD does not increase the risk of colorectal cancer in the family [13]. In UC, the relative risk is 2.5 when a first degree relative presents with a colorectal cancer and it reaches 9.2 in UC and CD when this cancer has occurred before 50 years of age. Despite these data, no specific guidelines are proposed for this subgroup of patients. Complementary studies are needed to determine whether surveillance program should be started earlier and colonoscopies performed more frequently in these cases.

## **SEVERITY OF INFLAMMATION**

Old studies have suggested that intense colonic inflammation could favour the development of cancer. This has however not been clearly confirmed. The absence of an increased risk of rectal cancer in proctitis or proctosigmoiditis, even when inflammation is intense and chronic is an argument against this theory. If the severity of inflammation cannot be currently considered as an individual risk factor for cancer development, the existence of inflammation remains a key mechanism in its pathogenesis [14]. Chronic colonic inflammation may promote carcinogenesis by at least two mechanisms. The first one involves pro-inflammatory cytokines production, such as  $\text{TNF}\alpha$ ,  $\text{IL-1}\beta$ ,  $\text{IL-6}$  or the chemokine  $\text{IL-8}$ , which are able to impair the glycosylation of the colonocyte brush border glycoproteins [1.5-17]. This chemical change leads to an increased epithelial cell proliferation in response to a series of lectins [18]. The second mechanism involves the same cytokines, but this time in the activation of arachidonic acid metabolism inducing production of prostaglandines (mainly through inducible cyclo-oxygenase,  $\text{COX2}$ ) and leukotrienes (through 5'-lipoxygenase) [19]. This reduces the pool of non esterified arachidonic acid, which usually plays a role in apoptosis [20]. These two combined mechanisms (increased proliferation and decreased apoptosis of colonocytes) certainly play a key role in the development of colorectal cancer in IBD. This harmful effect of chronic inflammation may indirectly be confirmed by the potentially protective effect of some drugs used to control inflammation in IBD, essentially 5-ASA compounds. Case-control studies show a significant dose-dependent reduction in the colorectal cancer risk in patients having taken salazopyrine or mesalazine for a long period of time [21, 22]. This aspect as well as other treatments able to influence carcinogenesis in IBD are more largely developed in another paper published in this issue of Acta Endoscopica devoted to chemoprevention in IBD.

## **BACKWASH ILEITIS**

A recent study suggests that a backwash ileitis, an entity whose existence itself remains controversial, could be an independent risk factor for colorectal cancer in UC [23]. These data should be confirmed before being taken into account.

## **CHARACTERISTICS OF COLO-RECTAL CANCER IN IBD**

The diagnosis of colorectal cancer complicating an IBD is difficult. Symptoms may be masked by the colitis and endoscopic or radiological lesions are often difficult to interpret. This cancer occurs in younger subjects than in the general population and is often multifocal [1, 6]. The cancer occurs in a flat mucosa in 95 % of cases, without the classical adenoma-cancer sequence [24]. It is often associated with focal or diffuse dysplasia [1, 25]. These cancers are often deeply infiltrating despite their apparent small size. They are also often undifferentiated carcinoma. However, survival seems globally equivalent to sporadic cancers in the general population with 40%-50 % at 5 years

## **CONCLUSIONS**

The risk of colorectal cancer is clearly increased in IBD. This is particularly true in subgroups of patients, including pancolitis, longstanding disease, associated SC, familial history of colorectal cancer. Its diagnosis is often difficult and optimal surveillance program must be defined.