

Caracterización de lesiones premalignas en pacientes con colitis ulcerosa en el Hospital Amalia Simoni, Camagüey

Yon Luis Trujillo Pérez¹, Mercy Hernández Placeres², Luisa Serano González³, Bárbara Maité Carmenates Álvarez⁴

1. Máster en Enfermedades Infecciosas. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y Gastroenterología. Profesor Asistente. Hospital Amalia Simoni. Departamento de Gastroenterología. Avenida Finlay km 3 ½ Carretera de Nuevitas. rds@mad.cmw.sld.cu.
2. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Policlínico Tula Aguilera. Consultorio Médico de la Familia # 31. Carretera Central Oeste km 3 La Rubia. mercy1989@nauta.cu.
3. Especialista de Segundo Grado en Anatomía Humana. Profesora Auxiliar. Universidad de Ciencias Médicas. Carretera Central km 2.
4. Máster en Urgencias Médicas. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y Gastroenterología. Profesor Instructor. Hospital Amalia Simoni. Departamento de Gastroenterología. Avenida Finlay km 3 ½ Carretera de Nuevitas.

Resumen

Introducción: Los pacientes con colitis ulcerosa presentan un riesgo aumentado de desarrollar el cáncer colorrectal. **Objetivo:** Caracterizar el comportamiento de lesiones premalignas en la colitis ulcerosa entre febrero de 2014 y febrero de 2016 en el Hospital Universitario Amalia Simoni Argilagos, de Camagüey. **Material y métodos:** Se realizó un estudio observacional descriptivo transversal, el universo estuvo constituido por 78 pacientes con diagnóstico de colitis ulcerosa que acudieron a la consulta de gastroenterología. La muestra quedó constituida por 50 casos seleccionados por muestreo aleatorio simple y que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión. **Resultados:** El 54% de los pacientes se encontraban en el grupo de edad entre de 50 - 59 años, predominó el sexo femenino. Las lesiones histológicas encontradas fueron 21 pólipos y 15 lesiones elevadas, según la histología los primeros eran adenomatosos y 4 de ellos asociados a displasia de alto grado. En relación a la actividad de la enfermedad en el momento de la colonoscopia se observó predominio de la enfermedad activa.

Conclusiones: La mayor frecuencia de colitis ulcerosa fue entre la tercera y quinta décadas de la vida. Se evidenciaron lesiones premalignas en cerca de un tercio de los pacientes estudiados, las cuales fueron, desde la histología, la displasia de bajo grado, alto grado y los pólipos adenomatosos asociado o no a displasia.

Palabras clave: lesiones premalignas; colitis ulcerosa; comportamiento.

Introducción

Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) presentan un riesgo aumentado de desarrollar el cáncer colorrectal (CCR). Éste es considerado una complicación seria, encontrándose en aproximadamente el 15% de todas las muertes con enfermedad inflamatoria intestinal. En los pacientes con CU se advierte su presencia en una de cada seis de todas las muertes.¹

El riesgo de contraer CCR en los pacientes con CU aumenta con el debut de la enfermedad a edades más tempranas, la frecuencia de los períodos sintomáticos, la severidad de inflamación del colon y la presencia de displasia.

La existencia de un patrón inflamatorio extenso con actividad difícilmente controlable con medicación y la duración de la enfermedad parecen ser las características que se asocian significativamente al desarrollo del cáncer colónico, siendo su patrón anatomopatológico más frecuente el de tumores poco diferenciados y mucinosos.²

Actualmente, se acepta que la displasia constituye un estadio previo al desarrollo de CCR y su presencia en biopsias de la mucosa cólica, especialmente si es de alto grado, o si se asocia a displasia asociada a lesiones o a masas(DALM), predice la coexistencia de un carcinoma o una situación de alto riesgo.³

Con el fin de reducir la mortalidad por CCR en estos pacientes se recomienda la realización de colonoscopias periódicas con toma de numerosas biopsias para detectar displasia.⁴⁻⁶

Las estrategias de prevención de la neoplasia de colon en la CU mediante colonoscopia no han demostrado que el seguimiento endoscópico aumente la supervivencia, pero sí que la detección es más precoz y en estadios menos avanzados. Por lo tanto, el diagnóstico de displasia continúa siendo la piedra angular como un marcador de malignidad, sobre el cual se decidirá la conducta a seguir.^{7,8}

Hoy por hoy hay una búsqueda continua para diagnosticar lesiones precancerosas en forma más exacta con técnicas objetivas y reproducibles. El ADN es probablemente la técnica más validada para ver lesiones predisplásicas. La aneuploidía, que se corresponde con el exceso de ADN en el núcleo de las células epiteliales colónicas, es un marcador temprano de cambios neoplásicos.

La pérdida heterocigótica del gen p-53 y el antígeno sialosil-tn, derivado de un grupo sanguíneo que es expresado en 90% de los CCR, son técnicas nuevas que son usadas para mejorar la selección de los pacientes para terapia curativa.⁹⁻¹¹

El mayor conocimiento de los antecedentes y factores patogénéticos que intervienen en este proceso neoplásico, permitirá la instauración de programas dirigidos a evitar su ocurrencia, detectarlo precozmente o minimizar su impacto en el pronóstico del paciente.¹²

En tal contexto se impone precisar las manifestaciones clínicas fundamentales y la utilidad de cada medio de diagnóstico disponible, en interés de lograr su identificación histológica y accionar consecuente.¹³⁻¹⁵

En el Hospital Provincial Universitario Amalia Simoni, de Camagüey, se desconoce el comportamiento de lesiones premalignas en la CU. En conformidad con ello el objetivo de la presente investigación es caracterizar el comportamiento de las mismas en el período comprendido entre febrero del 2014 y febrero del 2016.

Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal, entre febrero 2014 y febrero de 2016, en el Hospital Provincial Universitario Amalia Simoni Argilagos, de Camagüey.

El universo estuvo constituido por 78 pacientes con diagnóstico endoscópico e histológico de CU que acudieron a la consulta de gastroenterología de dicha institución y la muestra quedó constituida por 45 casos seleccionados por muestreo aleatorio simple que cumplieran con los siguientes criterios

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años de edad con diagnóstico endoscópico e histológico de CU.
- Preparación del colon óptima para la realización de la colonoscopia.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que presentaron contraindicaciones para la realización de la colonoscopia evolutiva.
- A los que no fue posible la realización de la colonoscopia completa.
- Los que tuvieron sangramiento tras la toma de biopsia que impidieron tomar el número deseado de muestras.

A todos los pacientes que participaron en la investigación se les realizó una colonoscopia con equipo de la marca Olympus Lucera CV-260SL. Durante el procedimiento se examinó toda la mucosa desde el ciego hasta el recto. Para la toma de biopsias se tomaron en cuenta las siguientes pautas:

- En los casos con lesiones macroscópicas sugestivas de CU en la colonoscopia, se tomaron muestras de cada segmento del colon afectado cada 10 cm y de cualquier lesión sospechosa de posible alteración histológica.
- En los casos sin lesiones macroscópicas en la colonoscopia se tomó como referencia el informe colonoscópico de diagnóstico de la enfermedad para la toma de dos muestras cada 10 centímetros de mucosa en cada segmento previamente lesionado, se tomaron biopsias adicionales donde se evidenció cambio de la mucosa.

Estas muestras se colocaron en frascos con formol al 10 %, rotulado por segmentos de colon y se enviaron al departamento de Anatomía Patológica del centro donde fueron procesadas y diagnosticadas.

La recolección de la información se realizó mediante un formulario de recogida de datos con las variables exploradas que incluyeron datos generales del paciente, factores predisponentes, presencia de síntomas y signos, tipo de lesión encontrada en la colonoscopia y en la biopsia. El mismo se llenó por los autores de la investigación. Los datos recogidos fueron la fuente primaria de información.

Plan de procesamiento y análisis de la información: El procesador estadístico SPSS fue utilizado para el procesamiento de los datos. Se crearon bases de datos custodiadas por el investigador principal con el fin de preservar la información.

Aspectos éticos: El estudio se llevó a cabo siguiendo las recomendaciones éticas internacionales para investigación en humanos, recogidas en la Declaración de

Helsinki, siguiendo las recomendaciones del Consejo Científico y del Comité de Ética e Investigaciones de la institución.

Antes de ser admitidos en el estudio, los pacientes dieron su consentimiento de participación, garantizándose un adecuado manejo ético de toda la información solicitada.

Se utilizó un código para la identificación de los sujetos en estudio para preservar la confidencialidad de los datos personales. Únicamente los investigadores y colaboradores que participaron en la investigación tuvieron acceso a la identidad de los mismos.

Resultados y discusión

Tabla 1. Distribución de la muestra según grupos de edades.

Grupos etarios	No	%
30-39	8	16,0
40-49	7	14,0
50-59	27	54,0
60-69	8	16,0
Total	50	100,0

Fuente: Formulario.

En la tabla 1 se expone la distribución de la muestra según grupos de edades, observándose que predominó los pacientes con edades comprendida entre fue el 50-59 años, con un 54%.

En la investigación, se evidenció una distribución etárea con mayor frecuencia entre la tercera y quinta década de la vida, constatándose un segundo pico en el adulto mayor como está descrito en la literatura científica,^{16,17} aunque García et al¹⁸ encontraron una disminución de la frecuencia a partir de la quinta década lo que no guarda relación con el presente estudio.

En un trabajo en el Norte de América, la edad media de diagnóstico mantuvo un rango entre 38,4 a 52 años, con una edad media de diagnóstico de 39,5 años,¹⁴ no coincidiendo estos resultados con los encontrados.

La realización de estudios epidemiológicos sobre esta enfermedad presenta serias dificultades debido a diversos factores en su historia natural como son su comienzo insidioso que retrasa su diagnóstico incluso meses, la existencia de proctitis aislada, muchas veces considerada como entidad diferenciada, así como la existencia de cierto número de casos en los que es difícil determinar el diagnóstico diferencial entre CU y Enfermedad de Crohn.¹⁹⁻²¹

Tabla 2. Distribución de los pacientes según sexo.

Sexo	No	%
Femenino	32	64,0
Masculino	18	36,0
Total	50	100,0

Fuente: Formulario.

En el cuadro 2 se expone la distribución de la muestra según sexo, observándose que predominó el sexo femenino lo que representó (64,0%). En relación al sexo, diversos autores describen un ligero predominio del sexo femenino,^{3,22} lo que guarda relación con lo encontrado en la investigación.

Aunque otros aluden^{23,24} lo contrario, hallando una mayor incidencia en el sexo masculino. En series recientes no se identificó diferencias entre sexos.²³

Tabla 3. Resultados endoscópicos y microscópicos.

Resultados histológicos	Resultados endoscópicos					
	Normal		Pólipo		Lesión nodular	
	No.	%	No.	%	No.	%
Negativa	23	46,0				
PADM	5	10,0	21	42,0		
DBG			6	12,0	15	30,0
DAG	4	8,0			7	14,0
PADM + DBG						
Total	31	64,0	27	54,0	22	44,0

Fuente: Formulario.

PADM: pólipo adenomatoso; DBG: displasia de bajo grado; DAG: displasia de alto grado. * Un paciente presentó más de una lesión.

En la tabla 3 se expone la correlación de los resultados endoscópicos e histológicos en los pacientes que presentaron lesiones premalignas de colon. Las lesiones endoscópicas encontradas fueron 27 pólipos (54,0%) y 22 lesiones nodulares. Con respecto a la histología, fue posible determinar que los pólipos eran de tipo adenomatoso y 6 asociados a una displasia de bajo grado.

Estos resultados coinciden con los reportados por diversos autores, donde describen valores que oscilan de un 4-15% que pueden ascender hasta un 40% en dependencia del tiempo de evolución de la enfermedad.²⁵⁻²⁷

Otros estudios indican que los pacientes con CU tienen riesgo de sufrir CCR en un rango de 2 a 8 veces más que el resto de la población donde se presenta aproximadamente en 2% de los individuos. Esto ha incentivado a investigar la presencia de lesiones premalignas en los pacientes con CU que puede evolucionar hacia el desarrollo de neoplasia colorrectal, y han concluido que la displasia constituye una de las lesiones a tener en cuenta.^{6,28}

Numerosos autores reportan que en estudios colonoscópicos realizados por primera vez en pacientes con 10 años de evolución de la colitis, se puede encontrar displasia de bajo grado hasta en 29% de los casos y, asimismo, en estudios de seguimiento en este tipo de pacientes se ha observado en determinado tiempo una progresión hacia displasia de alto grado, displasia asociada a lesión de masa y cáncer de colon en 19% de los pacientes.²⁹⁻³¹

Sin embargo, otras investigaciones que han encontrado en una primera revisión colonoscópica la presencia de displasia, posteriormente y en muchos casos asociado a un tratamiento con ácido 5-aminosalicílico (5-ASA), se evidenció regresión y desaparición de la misma.^{32,33}

Estos reportes se asemejan a lo encontrado en el presente estudio, donde se evidenció displasia en el 24,49% de los pacientes estudiados.

Existe una gran variabilidad inter e intraobservador en el diagnóstico histológico de la displasia leve, con una concordancia entre patólogos expertos de tan sólo un 50-60%.^{18,}

²¹ Esto, añadido a la imposibilidad de biopsiar todo el colon, elevaría el número de falsos positivos, y lo que es más grave, de falsos negativos.

El adenoma es una lesión premaligna y esta aceptado en la literatura que la mayoría del cáncer colorrectal procede de un adenoma, concepto que se apoya en el hecho de que la prevalencia es similar en ambas lesiones y en las dos, aumenta con la edad, la remoción de adenomas recto sigmoides previene la aparición de cáncer, la distribución de los adenomas en el colon es similar que la del cáncer, es frecuente el hallazgo de adenomas sincrónicos en las piezas quirúrgicas de CCR; así mismo es frecuente el foco adenomatoso dentro del cáncer colónico.^{5,6}

La CU incrementa el riesgo de aparición de estas lesiones. Algunos estudios reportan su presencia alrededor del 15% con mayor asociación al uso de 5-ASA y un menor curso de esteroides.¹⁷ El actual estudio mostró porcentajes análogos (16,7%).

Tabla 4. Distribución de los pacientes según la actividad de la colitis.

Actividad de la enfermedad	Presencia de lesiones premalignas					
	Con lesiones		Sin lesiones		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Moderada	18	36,0	5	10,0	23	46,0
Leve	3	6,0	24	48,0	27	54,0
Total	21	32,0	29	58,9	50	100,0

Fuente: Formulario.

En la tabla 4 se puede apreciar el grado de actividad de la enfermedad que presentaban los pacientes en el momento de la colonoscopia, observándose un predominio de los pacientes con enfermedad leve en un 82,22%. De ellos, no se evidenciaron lesiones en 29 casos (58,89%) y en 21 enfermos se observó lesiones.

Los grados de actividad de la CU, constituyen un proceso inflamatorio cuya magnitud puede ser interpretada de diversas formas por los endoscopistas, puesto que en ello influye la subjetividad individual, por lo tanto, no tiene por qué coincidir el grado de inflamación observado con la intensidad de la displasia, que es una anomalía de la arquitectura celular solo identificable desde el punto de vista histológico y no necesariamente dependiente del proceso inflamatorio.^{34,35}

Por lo general, las características clínicas y la actividad de la enfermedad varían según la extensión y la severidad de la enfermedad, pudiendo enmascarar la presencia de

alguna lesión premaligna, generalmente asintomática, o de un CCR establecido, dada la similitud clínica de ambos.¹¹

La mayoría de los pacientes con lesiones premalignas, presentaban actividad de la enfermedad. Sin embargo también se observó 5 pacientes asintomáticos, por lo que la realización de la colonoscopia como método diagnóstico, permitió el descubrimiento temprano de estas lesiones, siendo la presencia de síntomas, manifestación de la enfermedad de base, de lesión premaligna o de un CCR injertado,⁴ lo que confirma la necesidad de colonoscopias de seguimiento en estos pacientes.^{36,37}

Tabla 5. Distribución de la muestra según extensión de la colitis.

Extensión de la colitis	Lesiones premalignas					
	Sí	%	No	%	Total	%
Colitis extensa	21	42,0	4	8,0	25	50,0
Colitis izquierda	8	16,0	7	14,0	15	30,0
Proctitis	2	4,0	8	16,0	10	20,0
Total	31	62,0	19	38,0	50	100,0

Fuente: Formulario.

En la tabla 5 muestra la distribución de los casos según extensión de la colitis y presencia de lesiones premalignas, observándose un predominio de la colitis extensa con 25 casos y 21 de ellos presentaron lesiones para un 42,0 %. Seguido por la colitis izquierda en 15 pacientes representando el 30,0%.

La extensión de la EI representa un factor importante, teniendo, los pacientes en que la enfermedad afecta sólo el recto, un riesgo más bajo de desarrollar el CCR, mientras que los que tienen dañado todo el colon, poseen una carga de inflamación más severa y mayor riesgo de desarrollar la cascada displasia – carcinoma.³⁸

Sin embargo, el cáncer de colon no distingue entre enfermedad activa y remisión. Pacientes cuya enfermedad ha estado quiescente, tienen el mismo riesgo que los que presentan un curso de la enfermedad más activo.^{5,11,35}

Consistente con estos resultados, los pacientes con colitis universal son más propensos a desarrollar lesión premaligna, el riesgo es de 15 % en comparación con la población normal, resultado que presenta aproximación a lo encontrado en este estudio donde se

observó en el 16,7 %. Por tanto, a mayor superficie colónica involucrada en el proceso inflamatorio, mayor riesgo de desarrollar CCR. ²¹

Conclusiones

- La mayor frecuencia de CU fue entre la tercera y quinta décadas de la vida.
- Se evidenciaron lesiones premalignas en cerca de un tercio de los pacientes estudiados, las cuales fueron, desde la histología, la displasia de bajo grado, alto grado y los pólipos adenomatosos asociado o no a displasia.
- A pesar que la colonoscopia es de gran ayuda para identificar las lesiones premalignas, sigue siendo la histología la que revela la realidad diagnóstica.
- Los pacientes con actividad de la enfermedad moderada presentaron un riesgo mayor de desarrollar lesiones premalignas.
- La CU en su modalidad extensa y su evolución por más de ocho años incrementaron en más de tres veces el riesgo de aparición de lesiones premalignas, la magnitud de ese riesgo se duplicó al presentarse ambos factores al unísono.

Referencias bibliográficas

1. Balaguera F, Ocaña T, Garrell I, Ferrández A. Atención en clínicas de alto riesgo: un nuevo concepto de prevención del cáncer colorrectal. *MedClin (Barc)* 2011; 131(10): 382-6.
2. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, et al. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups. *Gut* 2010; 59:666–689.
3. Brugos V, González A, Vada J, Terán A. Resultados del programa de detección precoz de cáncer colorrectal en Cantabria durante el periodo noviembre del 2008 a marzo de 2010. *Rev Esp Salud Pública* 2010; 84: 757-770.
4. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2011; 48: 526–35.
5. Khorrami S, Trapero M, Gisbert J. P, Gómez E, Jiménez M. Estudio piloto sobre la vigilancia endoscópica de la displasia y del cáncer colorrectal en la colitis ulcerosa de larga evolución. *Rev Esp Enferm Dig* 2011; 97(1): 16-23.

6. Viennot S, Deleporte A, Moussata D, Nancey S, Flourié B, Reimund JM. Colon cancer in inflammatory bowel disease: recent trends, questions and answers. *Gastroenterol Clin Biol*. 2013 Jun; 33Suppl 3:S190-201.
7. González L, Toledo Y, Márquez L. Colitis ulcerativa, displasia y cáncer. *Investigaciones Medico quirúrgicas* 2009; 1(2): 35-42.
8. Kottachchi D, Yung D, Marshall JK. Adherence to guidelines for surveillance colonoscopy in patients with ulcerative colitis at a Canadian quaternary care hospital. *Can J Gastroenterol*. 2009 Sep; 23(9):613-7.
9. Crohn B, Rosenberg H. The sigmoidoscopic picture of chronic ulcerative colitis. *Am J Med Sci* 1925; 170: 220-8.
10. Triantafillidis JK, Nasioulas G, Kosmidis PA. Colorectal cancer and inflammatory bowel disease: epidemiology, risk factors, mechanisms of carcinogenesis and prevention strategies. *Anticancer Res*. 2009 Jul; 29(7):2727-37.
11. Munkholm P. Review article: the incidence and prevalence of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *AP&T* 2009; 18: 1-5.
12. Gyde SN, Prior P, Allan RN, et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis: a cohort study of primary referrals from three centers. *Gut* 2012; 29: 206–17.
13. Blackstone MO, Ridell RH, Rogers BH, Levin B. Dysplasia associated to lesion or mass (DALM) in long standing ulcerative colitis an indication for colectomy. *Gastroenterology* 2012; 80: 366-74.
14. Askling J, Dickman PW, Broström O, Lapidus A, Löfberg R, Ekblom A. Colorectal cancer rates among first-degree relatives of patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Lancet* 2012; 357: 262–6.
15. Lennard-Jones JE, Melville DM, Morson BC, Ritchie JK, Williams CB. Precancer and cancer in extensive ulcerative colitis: findings among 401 patients over 22 years. *Gut* 2010; 31: 800-6.
16. Dixon MF, Brown LJR, Gilmour HM. Observer variation in the assessment of dysplasia in ulcerative colitis. *Histopathology* 2011; 13: 385-97.
17. Stolwijk JA, Langers AM, Hardwick JC, Veenendaal RA, Verspaget HW, van Hogezaand RA, Vasen HF, van der Meulen-de Jong AE. A thirty-year follow-up

surveillance study for neoplasia of a dutch ulcerative colitis cohort. *ScientificWorldJournal*. 2013 Nov 28; 2013:274715.

18. García LA, González A, Johansson S, Wallander MA. Risk factors for inflammatory bowel disease in the general population. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 22: 309-315.
19. Jones, H.W. et al: Surveillance in ulcerative colitis: burdens and benefit. *GUT* 2011; 29: 325-31.
20. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2011; 126: 1504-1517.
21. Lindberg B, Persson B, Veress B, Ingelman-Sundberg H, Granqvist S. Twenty years' colonoscopic surveillance of patients with ulcerative colitis. Detection of dysplastic and malignant transformation. *Scand J Gastroenterol* 2013; 31: 1195-204.
22. Zisman TL, Bronner MP, Rulyak S, Kowdley KV, Saunders M, Lee SD, Ko C, Kimmey MB, Stevens A, Maurer J, Brentnall TA. Prospective study of the progression of low-grade dysplasia in ulcerative colitis using current cancer surveillance guidelines. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Dec; 18(12):2240-6.
23. Zisman TL, Rubin DT. Colorectal cancer and dysplasia in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014;14:2662–9.
24. Butt J. H, Konishi F, Morson B. C, Lennard-Jones J. E, Jean K. Macroscopic lesions in dysplasia and carcinoma complicating ulcerative colitis. *Ritchie Digestive Diseases and Sciences* 2011; 28(1): 18-26.
25. Paniagua M, Piñol F, Chao L, Borbolla E, Cendán A. Displasia en pacientes con colitis ulcerativa idiopática en pacientes de 10 o más años de evolución. *RevCubMed* 2005; 44(5): 121-32.
26. Xie J, Itzkowitz SH. Cancer in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2011; 14:378–389.
27. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, Rumbles S, Schofield G, Kamm MA, Williams CB, Price AB, Talbot IC, Forbes A. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2013; 130:1030–1038.
28. Kandiel A. Colon cancer surveillance strategies in inflammatory bowel disease. *Visible Human J Endosc*. 2012;7:10-27.

29. Dyson J K, Rutter MD. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: What is the real magnitude of the risk? *World J Gastroenterol.* 2012; 18(29): 3839–48.
30. Centre for Clinical Practice at National Institute for Health and Clinical Excellence. Colonoscopic Surveillance for Prevention of Colorectal Cancer in People with Ulcerative Colitis, Crohn's Disease or Adenomas. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2011.
31. Ullman T, Odze R, Farraye FA. Diagnosis and Management of Dysplasia in Patients with Ulcerative Colitis and Crohn's Disease of the Colon. *Inflamm Bowel Dis.* 2013; 15(4): 630–8.
32. Farmer, RG et al: Clinical patterns, natural history and progression of ulcerative colitis: A long term follow-up of 1116 patients. *Dig Dis Sci.* 2015; 38: 1137.
33. Lee EL, Feldman M. Gastritis and Gastropathies. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease Ninth Edition.* Philadelphia: Elsevier; 2012. p. 1975-2008.
34. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in diseases activity over years. *Gastroenterology* 2014; 107:3-11.
35. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, et al. Colorectal cancer risk and mortality in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012; 103:1444–51.
36. Eaden J, Abrans K, Mckay H, Denley H, Mayberry J. Interobserver variation between general and specialist gastrointestinal pathologists. When grading dysplasia in ulcerative colitis. *J Pathol.* 2013; 194:152-7.
37. Lindberg J, Stnling R, Palmqvist R, Rutergård, J. Early onset of ulcerative colitis: Long-term followup with special reference to colorectal cancer and primary sclerosing cholangitis. *J PediatrGastroenterol Nut* 2011; 46:534-8.
38. Levin B. Inflammatory bowel disease and colon cancer. *Cancer.* 2011; 70:1313-6.