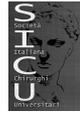


Malattia di Crohn e cancro



Ann. Ital. Chir., 2009; 80: 119-125



Rosario Fornaro, Marco Frascio, Andrea Denegri, Cesare Stabilini, Mikaela Impenatore, Francesca Mandolfino, Fabrizio Lazzara, Ezio Gianetta.

Università degli Studi di Genova, Dipartimento di Discipline Chirurgiche e Metodologie Integrate
(Direttore: Prof E. Berti Riboli)
U.O. Patologia chirurgica a indirizzo gastroenterologico (Direttore: Prof E. Gianetta)

Chron's disease and cancer

INTRODUCTION: *The patients with Crohn's disease (CD) have a greater risk of gastrointestinal and hemopoietic cancers compared with background population. Identify groups of people affected by CD with exposition to factors that play a role in the development of cancer could be useful to plan correct diagnostic and therapeutic methods.*

METHODS: *A reaserch on "pubmed" with "Risk factors for cancer in patients with Crohn's disease", "Cancer and Crohn's disease", Crohn's disease and cancer risk" as key-words was conducted. We identified 35 studies and analyzed also referenes reported inside each single work.*

RESULTS: *Patients with CD have a higher risk of colorectal cancer (CRC). The risk of colon cancer alone was found to be increased, with no significant increase in the risk of rectal cancer. Factors that play a role in the development of CRC are: diagnosis of CD before 25 years old, duration of disease, severity of inflammation, habit to cigarette's smoke, a familial history of CRC and immunosuppressive therapies. The risk of small bowel cancer was found to be increased, even if overall risk remains low. Although the role of immunosuppressive therapies remain to clarify yet, patients with CD have a higher risk of development lymphoma compared with background population.*

CONCLUSION: *Patients with CD are at high risk of large bowel, small bowel, extraintestinal and hemopoietic cancers. Selected patients with extensive colonic disease, which has been present from a young age, are at high risk of cancer and should be candidates for coloscopic surveillance.*

KEY WORDS: Crohn's disease, Risk of cancer.

Premessa

Per molti anni, dopo la descrizione di una malattia cronica granulomatosa intestinale da parte di Dalziel nel 1913¹ e, in maniera più completa, da parte di Crohn, Ginzburg e Oppenheimer nel 1932², si è ritenuto che non esistesse alcuna relazione tra malattia di Crohn (MC)

e cancro (Ca). Il rischio di sviluppare un Ca nei pazienti con MC, infatti, è stato oggetto di controversie sin dal 1948, quando Warren e Sommers riportarono il caso di un carcinoma del colon-retto (CCR) insorto in un paziente con MC³. La testimonianza di una qualche associazione tra MC e Ca rimase ancora per molti anni legata alla descrizione di singoli casi clinici⁴⁻⁹, finchè nel 1973 Weedon e Coll. pubblicarono uno studio epidemiologico sul rischio di Ca nei pazienti con MC confrontato con quello della popolazione generale¹⁰. Se da un lato l'evidenza di un aumentato rischio di CCR nei pazienti con colite ulcerosa (CU) trova ennesima ulteriore conferma in recenti studi¹¹, il rischio di Ca nella MC dall'altro lato non è altrettanto ben definito,

Pervenuto in Redazione Gennaio 2008. Accettato per la pubblicazione Giugno, 2008

Per la corrispondenza: Prof Rosario Fornaro, Dipartimento di Chirurgia, Università degli Studi di Genova, Largo Rosanna Benzi 10, 16132 Genova (e-mail: rforfornaro@unige.it)

nonostante le numerose indagini condotte in questo senso dal 1973 ad oggi. Sulla base dei dati della letteratura però sembra ragionevole supporre che esista un'associazione tra MC e Ca del grosso e del piccolo intestino¹². Il rischio di sviluppare un Ca appare particolarmente elevato nei pazienti con MC diagnosticata prima dei 25 anni di età e con interessamento colico esteso. Anche il rischio di linfomi e di neoplasie extraintestinali sembra essere aumentato¹³. I pazienti affetti da Crohn presentano quindi un rischio di neoplasie del tratto gastroenterico e del sistema emopoietico più elevato se confrontato con quello della popolazione generale. Identificare i gruppi di soggetti maggiormente esposti potrebbe risultare utile per pianificare appropriate metodiche di sorveglianza e diagnosi precoce.

Metodo e risultati

L'osservazione di un caso di Ca del sigma in un paziente affetto da colite di Crohn e del tutto recentemente di un altro caso di Ca dell'ano in un paziente con Crohn a localizzazione anale, ha indotto gli AA ad una revisione della letteratura allo scopo di analizzare e valutare il rischio reale di Ca nella MC. È stata condotta una ricerca su "pubmed", utilizzando le seguenti parole chiave "Risk factors for cancer in patients with Crohn's disease", "Cancer and Crohn's disease", "Crohn's disease and cancer risk". Sono stati individuati ed analizzati 35 studi. Una recente meta-analisi del 2007 di Von Roon (St. Mary's Hospital-London) analizza i dati dei lavori pubblicati dal 1973 al 2005. È stata inoltre condotta una analisi delle citazioni presenti all'interno dei singoli articoli. Infine sono stati esaminati i numerosi case reports citati. Nei pazienti affetti da MC il rischio di CCR risulta aumentato. Tale rischio è più evidente per il Ca del colon; il rischio di Ca del retto è invece sovrapponibile a quello della popolazione generale, così come quello di CCR nei pazienti con MC localizzata nel tenue. I fattori correlati con un rischio più elevato di CCR sono: diagnosi di MC prima dei 25 anni di età, severità della colite, fumo di sigaretta, terapie immunosoppressive, familiarità per CCR, durata della malattia (il tempo medio di durata della malattia prima della insorgenza eventuale di Ca sembra essere stimabile intorno a 16 anni). Anche il rischio di Ca del piccolo intestino nei pazienti con Crohn del tenue sarebbe aumentato, variando, a seconda della localizzazione della malattia, da 20 volte a 160 volte quello della popolazione generale. Tale rischio rimane, comunque, contenuto in termini assoluti. Il rischio di sviluppare altre neoplasie del tratto gastroenterico appare aumentato. Tuttavia i dati disponibili non raggiungono, per quel che riguarda il Ca dell'orofaringe, dell'esofago, dello stomaco e dell'ano, una significatività statistica e pertanto non permettono di trarre conclusioni esaustive. I pazienti affetti da MC presenterebbero un rischio aumentato di sviluppare linfomi,

ma questa evidenza potrebbe essere inficiata da numerosi fattori confondenti, quali ad esempio le terapie immunosoppressive. L'associazione MC e carcinoidi o leucemie o altre neoplasie extraintestinali è riportata in letteratura, ma i dati attuali sono spesso frammentari e contraddittori e non consentono di confutare la veridicità di questa associazione.

Discussione

CROHN E CANCRO: FATTORI DI RISCHIO.

La presenza di una malattia infiammatoria cronica intestinale (MICI), ancor più se di lunga data, rappresenta di per sé un fattore di rischio per lo sviluppo di neoplasie^{11, 14-15}. L'insorgenza di Ca è una delle più serie complicanze delle MICI, costituendo, peraltro, la causa di 1/6 dei decessi nei pazienti affetti da CU e di 1/12 nei pazienti affetti da MC (16). Non è facile stabilire il ruolo dei numerosi potenziali fattori coinvolti nello sviluppo di Ca nei pazienti affetti da MC. Le stime del rischio variano enormemente nei diversi studi; ciò è da ascrivere alle differenze nella popolazione dei pazienti, ai metodi statistici utilizzati e forse anche al diverso approccio terapeutico alla malattia. A questo proposito è opportuno ricordare la maggior tendenza nei paesi scandinavi ad effettuare colectomie o proctocolectomie: questo potrebbe giustificare una minore incidenza del CCR in queste regioni rispetto agli Stati Uniti o al Regno Unito¹³. Non bisogna inoltre dimenticare i possibili errori di interpretazione sulla reale incidenza di Ca se si fa riferimento solo agli studi effettuati in centri di riferimento, cui affluiscono categorie di pazienti di per sé a maggior rischio. La durata e l'estensione anatomica della malattia¹³, con una spiccata correlazione tra segmento intestinale interessato dal processo flogistico cronico ed aumento del rischio di Ca^{15, 17-20}, la giovane età al momento della diagnosi di MC¹³, una anamnesi familiare positiva per CCR²¹, la sindrome di Lynch (HNPCC)²², la presenza di colangite sclerosante primitiva²³, una anamnesi farmacologia positiva per terapie immunosoppressive od immunomodulatrici²⁴⁻²⁸, una storia di assunzione di contraccettivi orali²⁹, l'abitudine al fumo di sigaretta alla diagnosi di MC e la persistenza di questa negli anni successivi^{13, 30-31}, e, in ultima analisi, un approccio chirurgico non ottimale alla malattia^{12,32}, sono tutti fattori che possono contribuire in maniera anche indipendente tra di loro allo sviluppo di Ca nei pazienti con MC. Alcuni studi testimoniano la possibilità che altri fattori possano svolgere un'azione preventiva nei confronti dell'insorgenza di Ca nei pazienti affetti da Crohn. A questo proposito trovano spazio un follow-up periodico con colonscopia o anche tramite visite ambulatoriali o ricoveri ospedalieri³⁰, il trattamento con 5-aminosalicilati^{30, 33-34}, farmaci anti-infiammatori non steroidei, acido folico ed acido ursodesossicolico³⁵, la cessazione dell'abitudine al fumo di sigaretta, etichet-

tata come primo step terapeutico sia nei confronti del possibile sviluppo di un Ca³⁰ sia nei confronti della malattia stessa³¹, nonché un approccio chirurgico adeguato. Un attento studio del ruolo giocato da questi fattori potrebbe portare all'identificazione di gruppi di soggetti a forte rischio di sviluppare un Ca, consentendo così di pianificare metodiche di prevenzione o di diagnosi precoce adeguate.

IL CANCRO NELLA MALATTIA DI CROHN.

È ormai opinione comune che la MC si associ ad un incremento del rischio di neoplasie. Un aumento del rischio di Ca del tratto intestinale è infatti rilevabile nei pazienti affetti da MC, anche se nello specifico non si sono riscontrati aumenti di incidenza o di rischio relativo di Ca dell'orofaringe, dell'esofago e dello stomaco rispetto alla popolazione generale; una tendenza all'aumento è documentata per il Ca dell'ano. Il rischio di sviluppo di linfomi appare anch'esso aumentato. Controversi e di difficile interpretazione sono invece i dati relativi all'associazione tra MC ed altre neoplasie.

CANCRO DEL COLON-RETTO.

Il CCR nei pazienti affetti da MC presenta caratteristiche peculiari che lo differenziano dal Ca sporadico. Generalmente diffuso, con caratteri di molteplicità, può essere non evidente all'osservazione macroscopica o coinvolgere l'intestino a tutta parete con formazione di stenosi, rimanendo silente per quel che riguarda la sintomatologia sino ad uno stadio avanzato: a questo punto si manifesta con sintomi di tipo ostruttivo, perdita di peso e presenza di massa addominale. A volte può presentarsi in associazione con fistole oppure può insorgere in anse escluse. Il CCR nella MC colpisce frequentemente pazienti più giovani (48 vs. 70 anni) e si localizza di preferenza nel colon destro (45% vs. 20% dei casi), confrontato con il Ca insorto ex novo. Il rischio di sviluppare un CCR nei pazienti affetti da MC è dunque aumentato¹³: questa maggiore incidenza è da attribuire ad un'aumento dell'incidenza del solo Ca del colon; per quel che riguarda il Ca del retto, infatti, non ci sono differenze significative di rischio rispetto alla popolazione generale¹³. Quest'assunto potrebbe essere ricondotto al fatto che la MC interessa il retto in una minima percentuale di casi. Segmenti intestinali interessati da malattia sono a maggior rischio^{15, 17-20}. Mentre il rischio di sviluppare un CCR in pazienti che presentano MC confinata al piccolo intestino sembra essere sovrapponibile a quello della popolazione generale¹³, la localizzazione della malattia al grosso intestino si associa, invece, ad un notevole incremento del rischio di Ca in questa sede¹³. Una diagnosi di MC antecedente ai 25 anni di età si associa ad un aumentato rischio di Ca^{10,18}, così come una MC di lunga durata³⁶. I pazienti affetti da MC severa con esteso interessamento del grosso intestino e con diagnosi di malattia antecedente ai 25 anni di età, non sottoposti in precedenza ad un intervento di colec-

tomia profilattica, sono a forte rischio per lo sviluppo di un CCR³⁷⁻³⁸; sono proprio questi i pazienti che possono beneficiare di un adeguato programma di sorveglianza mediante endoscopie^{13,39}. L'atteggiamento del chirurgo di fronte ad un paziente affetto da MC che va incontro a trasformazione neoplastica è mutuato dalla chirurgia oncologica. Un'ampia resezione con anastomosi su margini liberi da malattia accompagnata da linfoadenectomia ed eventualmente l'allargamento dell'intervento a tratti di intestino infiammato costituiscono in questi casi l'obiettivo primario¹². Nella colite di Crohn, a meno che non ci si trovi di fronte ad una malattia severa ed estesa o alla presenza di un interessamento perianale, si preferisce eseguire, soprattutto in soggetti giovani, una resezione segmentaria con ripristino immediato della continuità intestinale senza o con ileostomia, possibilmente temporanea. Altre procedure chirurgiche che trovano applicazione in questi pazienti sono: la colectomia subtotale, la proctocolectomia totale con ileostomia terminale o confezionamento di una J-pouch e le procedure palliative. Controindicata, sulla base delle frequenti recidive riportate in letteratura, sembrerebbe essere la pouch ileoanale¹².

CANCRO DEL TENUE.

La maggior parte delle neoplasie del piccolo intestino nei pazienti con MC è costituita da adenocarcinomi del digiuno e dell'ileo terminale, raramente diagnosticati ad uno stadio suscettibile di cura. Anch'essi, come i tumori del colon-retto, differiscono dagli adenocarcinomi insorti ex novo per numerosi aspetti. L'età media dei pazienti è in genere più bassa (45 vs. 60 anni), la neoplasia insorge più spesso distalmente con caratteri di molteplicità (76% vs. 20% dei casi) od in anse escluse³²; la speranza di vita post operatoria scende addirittura a 8 mesi¹². Raramente si osservano sarcomi del piccolo intestino in pazienti affetti da MC: questi rappresentano invece un terzo dei tumori insorti ex novo. Una MC di lunga durata si associa più frequentemente alla comparsa di tumori del piccolo intestino. Il Ca del tenue si presenta nei due terzi dei casi con una sintomatologia di tipo ostruttivo¹²; diarrea, perdita di peso, fistole, masse addominali, possono essere anch'essi presenti. Un ritardo nella diagnosi può essere in parte giustificato da un corredo sintomatologico aspecifico; la presenza di questi sintomi in pazienti con MC quiescente da lungo tempo, però, deve condurre precocemente all'effettuazione delle indagini diagnostiche appropriate. La prognosi del Ca del piccolo intestino nei pazienti affetti da MC è infausta². Il rischio relativo di sviluppare una neoplasia del piccolo intestino in pazienti con MC è più elevato che nella popolazione generale¹³, aumentando in ragione del segmento anatomico interessato dal processo flogistico cronico^{15,17}. Pazienti che presentano MC localizzata al solo ileo hanno un rischio più elevato di sviluppare un Ca del piccolo intestino¹³. Sebbene il rischio di sviluppare un Ca del tenue sia maggiore in pazienti

affetti da MC rispetto alla popolazione generale, questo rimane, in termini assoluti, piuttosto contenuto. Sulla base di quanto affermato l'ipotesi di una correlazione tra stato di infiammazione cronica e Ca sembra ragionevole⁴⁰. Le differenti modalità di presentazione clinica, con sintomi spesso generici ed aspecifici, nonché le difficoltà della valutazione endoscopica del piccolo intestino, oggi in parte ovviate dalle moderne tecniche di tele-videocapsulo-endoscopia, la difficile esplorazione di tratti bypassati o interessati da stenosi o la possibilità di una neoplasia occulta costituiscono limiti importanti alla sorveglianza di questi pazienti. Visite mediche ambulatoriali, con particolare attenzione all'esame obiettivo dell'addome, dell'area perineale e della cute, corredate da un'attenta indagine anamnestica volta ad indagare la comparsa o la modificazione di sintomi vecchi e nuovi, specialmente se insorti dopo un lungo periodo di quiescenza della malattia, potrebbero costituire una valida alternativa a metodiche di sorveglianza più gravose. La resezione segmentaria è l'intervento chirurgico preferibile in pazienti affetti da MC complicata da Ca del piccolo intestino¹².

ALTRE NEOPLASIE INTESTINALI.

Il rischio di sviluppare un Ca squamoso dell'ano è aumentato¹³. Non si riscontrano, invece, aumenti statisticamente significativi per quel che riguarda il Ca dell'orofaringe, dell'esofago e dello stomaco: questi dati trovano ampie conferme in letteratura^{13,41}. Esiste inoltre un'associazione tra MC e tumori carcinoidi, rilevati principalmente a livello appendicolare⁴³. L'insorgenza di Ca in anse escluse è descritta in letteratura³²: questa complicità ha portato all'abbandono degli interventi di derivazione interna, largamente eseguiti sino agli anni '60, effettuati attualmente solo in casi eccezionali ed in regime di urgenza. I pazienti con MC perianale che vanno incontro allo sviluppo di Ca squamoso dell'ano vengono generalmente trattati con un intervento di resezione addomino-perineale^{12,44}; in alternativa possono essere trattati con un intervento di escissione locale preceduta da radioterapia e chemioterapia, soprattutto se i Ca squamocellulari sono in fase precoce¹².

LINFOMI E LEUCEMIE.

Il rischio di insorgenza di linfomi nei pazienti affetti da MC appare aumentato rispetto a quello della popolazione generale^{13, 41-42}, soprattutto nei pazienti che hanno effettuato terapia immunosoppressiva a base di corticosteroidi²⁷⁻²⁸ o altri farmaci immunomodulatori²⁴⁻²⁶. Le terapie immunosoppressive, alle quali sono spesso sottoposti i pazienti affetti da MC, influenzano la comparsa di disordini ematopoietici²⁴⁻²⁶. L'associazione tra MC e linfoma è testimoniata da numerosi case reports⁴⁶⁻⁶⁴. Nel 60% dei casi i linfomi si manifestano a livello del piccolo e del grosso intestino. Un'associazione tra MC e leucemia è stata descritta in letteratura⁴⁵, ma i dati non raggiungono una significatività statistica. Sembra diffici-

le attuare metodiche di sorveglianza in questa categoria di pazienti a rischio: visite ambulatoriali, impostate attentamente sull'anamnesi sintomatologia e sull'esame obiettivo, potrebbero costituire una valida alternativa a costose ed inutili indagini diagnostiche. Per i linfomi a localizzazione intestinale l'escissione chirurgica è prioritaria¹². L'intervento chirurgico può essere seguito da radioterapia, se indicata, o da chemioterapia, che costituisce l'approccio terapeutico definitivo per questo tipo di neoplasia.

NEOPLASIE EXTRAINTESTINALI.

Il rischio di neoplasie extraintestinali nei pazienti affetti da MC appare lievemente aumentato rispetto a quello della popolazione generale¹³. Difficilmente, però, i dati della letteratura raggiungono una significatività statistica e l'associazione MC-neoplasia può essere del tutto casuale⁴¹. Sono riportati in letteratura casi di neoplasie insorte su fistole, stenosi o stomie¹²; anche per questa ragione agli interventi di palliazione sono da preferire gli interventi di resezione²¹. La sorveglianza del Ca in questi pazienti appare molto complessa e uno screening non è attuabile. L'attenzione deve essere rivolta alla sintomatologia: un'anamnesi ed un esame obiettivo accurati possono indirizzare verso le più appropriate metodiche diagnostiche.

Conclusioni

I pazienti affetti da MC presentano un aumento del rischio di insorgenza di Ca del colon e in minor misura del tenue. Anche il rischio di linfoma o di neoplasie extraintestinali sarebbe aumentato. Il rischio di sviluppare un CCR è aumentato soprattutto nei pazienti con malattia colica diffusa e severa, specie se insorta in età giovanile, con diagnosi formulata prima dei 25 anni di età. Questi pazienti sembrano essere esposti ad un rischio particolarmente elevato di CCR e sono pertanto candidati ideali alla sorveglianza con colonscopie ripetute; soprattutto i pazienti giovani potrebbero beneficiare di un regolare screening endoscopico. Comunque dal momento che un solo studio in letteratura ha stratificato i pazienti per estensione della malattia³⁷, non è possibile formulare raccomandazioni o stabilire un cut-off di estensione della malattia al di sopra del quale sia legittimo iniziare uno screening per CCR. Poco si può fare, al momento, per quel che riguarda lo screening e la prevenzione del Ca del piccolo intestino, ma è raccomandato un atteggiamento di allerta a causa del rischio al quale sarebbero esposti i pazienti affetti da MC. Nella gestione terapeutica della MC un analogo atteggiamento di vigilanza dovrebbe essere intrapreso nei confronti della possibile insorgenza di un linfoma: sono necessari ulteriori studi che determinino accuratamente il valore dell'associazione tra l'uso di farmaci immunosoppressivi e il rischio di sviluppare un linfoma. Una qualche sor-

ta di protezione nei confronti dello sviluppo di un CCR sembra essere esercitata dagli aminosalicilati^{34, 65-70}, ma un eventuale ruolo preventivo dei salicilati nei confronti del Ca in pazienti affetti da MC deve essere supportato da ulteriori studi. La sopravvivenza dei pazienti affetti da MC operati per neoplasia sembra essere migliore per il CCR rispetto alle neoplasie del piccolo intestino. La sopravvivenza dei pazienti con CCR insorto su intestino affetto da MC non differisce in maniera significativa da quella dei pazienti con CU e neppure da quella della popolazione generale che va incontro allo sviluppo di un CCR con background non colitico¹²⁻¹³. Secondo Greenstein la sopravvivenza a 5 anni dei pazienti affetti da MC con CCR si attesta intorno al 45%; peggiore invece sembra essere quella di pazienti con Ca del piccolo intestino, stimabile intorno al 23% a 3 anni dall'intervento. In conclusione, nonostante sia da più parti segnalata una maggiore incidenza di neoplasie nei pazienti affetti da MC, va sottolineato come sia assai sentita l'esigenza di disporre di nuovi ulteriori studi su grossi numeri per definire meglio il rischio reale di Ca nella MC.

Riassunto

PREMESSA: I pazienti affetti da malattia di Crohn (MC) hanno un rischio di neoplasie del tratto gastroenterico e del sistema emopoietico più elevato se confrontato con quello della popolazione generale. Identificare i gruppi di pazienti maggiormente esposti potrebbe risultare utile per pianificare appropriate metodiche di screening.

METODO: È stata condotta una ricerca su "pubmed", utilizzando le parole chiave "Risk factors for cancer in patients with Crohn's disease", "Cancer and Crohn's disease", "Crohn's disease and cancer risk". Sono stati individuati ed analizzati 35 studi; è stata inoltre condotta una analisi delle citazioni presenti all'interno dei singoli articoli.

RISULTATI: Nei pazienti affetti da MC il rischio di cancro colo-rettale (CCR) è aumentato. Tale rischio è più evidente per il cancro (Ca) del colon; il rischio di Ca del retto è invece sovrapponibile a quello della popolazione generale. I fattori correlati con un rischio più elevato di CCR sono: diagnosi di MC prima dei 25 aa di età, durata della malattia, severità della colite, familiarità per CCR, fumo di sigaretta, terapie immunosoppressive. Anche il rischio di Ca del piccolo intestino sarebbe aumentato, tale rischio rimane, comunque, contenuto in termini assoluti. I pazienti affetti da MC presenterebbero infine un rischio aumentato di sviluppare linfomi, ma questa evidenza potrebbe essere inficiata da vari fattori, quali le terapie immunosoppressive.

CONCLUSIONI: Nei pazienti affetti da MC è documentato un incremento del rischio di Ca del colon, Ca del tenue, neoplasie extraintestinali e linfomi. Il rischio di sviluppare un CCR è particolarmente elevato nei pazien-

ti con malattia severa estesa al colon, specie se insorta in età giovanile. Questi pazienti sono, pertanto, candidati alla sorveglianza con colonoscopia ripetute.

Bibliografia

- 1) Dalziel TK: *Chronic interstitial enteritis*. BMJ, 1913; 2:1068-70.
- 2) Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD: *Regional ileitis: a pathological and clinical entity*. JAMA; 1932; 99, 1323-29.
- 3) Warren S, Sommers SC: *Cicatrizing enteritis (regional enteritis) as a pathological entity: analysis of one hundred and twenty cases*. Am J Pathol, 1948; 24:475-501.
- 4) Ginzburg L, Schneider K, Dreizin D, Levison C: *Carcinoma of the jejunum occurring in a case of regional enteritis*. Surgery, 1956; 39:347-51.
- 5) Buchanan D, Heubner S, Woolvin R, North R, Novack T: *Carcinoma of the ileum occurring in an area of regional enteritis*. Am J Surg, 1959; 97:336-39.
- 6) Zisk J, Shore J, Rosoff L, Friedman N: *Regional ileitis complicated by adenocarcinoma of the ileum: A report of two cases*. Surgery, 1960; 47:970-74.
- 7) Hoffert P, Weingarten L, Friedman L, Morecki R: *Adenocarcinoma of the terminal ileum in a segment of bowel with coexisting active enteritis*. N J Med, 1963; 63:1567-571.
- 8) Berman L, Prior J: *Adenocarcinoma of the small intestine occurring in a case of regional enteritis*. J Mt Sinai Hosp NY, 1964; 31:30-37.
- 9) Cantwell J, Kettering R, Carney J, Ludwig J: *Adenocarcinoma complicating regional enteritis: Report of a case and review of the literature*. Gastroenterology, 1968; 54:599-604.
- 10) Weedon DD, Shorter RG, Ilstrup DM, Huizenga KA, Taylor WF: *Crohn's disease and cancer*. N Engl J Med, 1973; 289:1099-103.
- 11) Eaden JA, Adams KR, Mayberry JF: *The risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis*. Gut, 2001; 48:526-35.
- 12) Greenstein AJ: *Cancer in inflammatory bowel disease*. Mt Sinai J Med, 2000; 67:227-40.
- 13) Von Roon AC, Reese G, Teare J, Costantinides V, Darzi AV: *The risk of cancer in patients with Crohn's disease*. Dis Colon Rectum, 2007; 50:1-17.
- 14) Jess T, Gamborg M, Matzen P, Munkholm P, Sorensen TI: *Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: A meta-analysis of population-based cohort studies*. Am J Gastroenterol, 2005; 100:2724-729.
- 15) 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; 19:287-93.
- 16) Jess T, Winther KV, Munkholm P, Langholz E, Binder V: *Mortality and causes of death in Crohn's disease: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County, Denmark*. Gastroenterology, 2002; 122:1808-814.

- 17) Greenstein AJ, Sachar DB, Smith H, Janowitz HD, Aufses AH Jr: *A comparison of cancer risk in Crohn's disease and ulcerative colitis*. Cancer, 1981; 48:2742-745.
- 18) Gillen CD, Andrews AH, Prior P, Allan RN: *Crohn's disease and colorectal cancer*. Gut, 1994; 35:651-55.
- 19) Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami O: *Increased risk of large bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement*. Lancet, 1990; 336:357-59.
- 20) Gyde SN, Prior P, Macartney JC, Thompson H, Waterhouse JA, Allan RN: *Malignancy in Crohn's disease*. Gut, 1980; 21:1024-9.
- 21) Askilng J, Dickman PW, Karlen P, Brostorm O, Lapidus A, Lofbrg R, Ekblom A: *Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease*. Gastroenterology, 2001; 120:1356-362.
- 22) Caruso ML, Cristofaro G, Lynch HT: *HNPCC-Lynch syndrome and idiopathic inflammatory bowel disease: a hypothesis on sharing genes*. Anticancer Research, 1997; 17:2647-650.
- 23) Broome U, Brgquist A: *Primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease and colon cancer*. Semin Liver Dis, 2006; 26(1):31-41.
- 24) Bickston SJ, Lichtstein GR, Arsenau KO, Cohen RB, Cominelli F: *The relationship between infliximab treatment and lymphoma in Crohn's disease*. Gastroenterology, 1999; 117:1433-37.
- 25) Farrell RJ, Ang Y, Keeling P, O'Brien DS, Kellher D, Keeling PW, Weir DG: *Increased risk of non-Hodgkin's lymphoma in inflammatory bowel disease patients on immunosuppressive therapy but overall risk is slow*. Gut, 2000; 47:514-19.
- 26) Bouhnik Y, Lemann M, Mary JY, Scemana G, Tai R, Matuchansky C, Modigliani R, Rambaud JC: *Long-term follow-up of patients with Crohn's disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine*. Lancet, 1996; 347:215-19.
- 27) Lewis JD, Bilker WB, Brensinger C, Deren JJ, Vaughn DJ, Strom BL: *Inflammatory bowel disease is not associated with an increased risk of lymphoma*. Gastroenterol, 2001; 121:1080-87.
- 28) Bernstein CN, Balnchard JF, Kliewer E, Wajda A: *Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: A population-based study*. Cancer, 2001; 91:854-62.
- 29) Lakatos L, Lakatos PL: *Changes in the epidemiology of ibd*. Orv Etil, 2007; 148(5):223-88.
- 30) Jess T, Loftus EV Jr, Velayos FS, Whinter KV, Tremaine WJ, Zinsmeister AR, Scott Harnsen W, Langholz E, Binder V, Mukholm P, Sandborn WJ: *Risk factors for colorectal cancer neoplasia in inflammatory bowel disease: A nested case-control study from Copenhagen County, Denmark and Olmsted County, Minnesota*. Am J of Gastroenterol, 2007; 102:1-8.
- 31) Johnson CJ, Cosens J, Mansfield JC: (Review article): *Smoking cessation as primary therapy to modify the course of Crohn's disease*. Aliment Pharmacol Ther, 2005; 21:921-31.
- 32) Greenstein AJ, Sachar D, Pucillo A, Kreel I, Geller S, Janowitz HD, Aufses A: *Cancer in Crohn's disease after diversionary surgery: A report of seven carcinomas occurring in excluded bowel*. Am J Surg, 1978; 135:86-90.
- 33) Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM: *Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: A systematic review and meta-analysis of observational studies*. Am J Gastroenterology, 2005; 100:1345-353.
- 34) Eaden J: (Review article) *The data supporting a role for aminosalicylates in the chemoprevention of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease*. Aliment Pharmacol Ther, 2003; 18 (Suppl.2):15-21.
- 35) Itzkowitz SH: *Cancer prevention in patients with inflammatory bowel disease*. Gastroenterol, Clin N Am, 2002; 31:1133-144.
- 36) Fireman Z, Grossman A, Lilos P, Hacoheh D, Bar Mei S, Roxen P, Gilat T: *Intestinal cancer in patients with Crohn's disease. A population study in central Israel*. Scand J Gastroenterol, 1989; 24:346-50.
- 37) Gillen CD, Walmsley RS, Prior P, Andrews HA, Allan RN: *Ulcerative colitis and Crohn's disease: A comparison of the colorectal cancer risk in extensive colitis*. Gut, 1994; 35:1590-92.
- 38) Sachar DB: *Cancer in Crohn's disease: Dispelling the myths*. GUT, 1994; 35:1507-8.
- 39) Hamilton SR: *Colorectal carcinoma in patients with Crohn's disease*. Gastroenterology, 1985; 89:398-407.
- 40) Itzkowitz SH, Yio X: *Inflammation and cancer IV. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: The role of inflammation*. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2004; 287:7-17.
- 41) Mellemejkjaer L, Johansen C, Gridley G, Linet MS, Kruger Kjaer S, Olsen JH: *Crohn's disease and cancer risk, Denmark*. Cancer Causes and Control, 2000; 11:145-50.
- 42) Arsenau KO, Stuckenberg GJ, Connors AF, Cominelli F: *The incidence of lymphoid and myeloid malignancies among hospitalized Crohn's disease patients*. Inflamm Bowel Dis, 2001; 7:106-12.
- 43) Szabo CG, Barta Z, Kerekes L, Szackal S: *Association of carcinoma of the appendix and Crohn's disease. A case report and review of literature*. Orv Hetil, 1999; 140 (29):1635-39.
- 44) Sjobahl RI, Myreliid P, Soderholm JD: *Anal and rectal cancer in Crohn's disease*. Colorectal Dis, 2003; 5:490-95.
- 45) Caspi O, Polliack A, Klar R, Ben-Yehuda D: *The association of inflammatory bowel disease and leucemia - coincidence or not?* Leuk Lymphoma, 1995; 17:255-62.
- 46) Losco A, Gianelli U, Cassani B, Baldini L, Cont D, Basilico G: *Epstein-Barr virus-associated Lymphoma in Crohn's disease*. Inflamm Bowel Dis, 2004; 10:425-29.
- 47) Garcia-Sanchez M, Poyato-Gonzalez A, Giraldez-Jimenez M, et al: *MALT lymphoma in a patient with Crohn's disease: A causal or incidental association?* Gastroenterol Hepatol, 2006; 29:74-76.
- 48) Calvo-Villas JM, Ramirez Sanchez MJ, Cuesta Trovar J, Garcia C: *Extraintestinal Hodgkin's disease in a patient with Crohn's disease*. South Med J, 2003; 96:632.
- 49) Hall CH Jr, Shamma M: *Primary intestinal lymphoma complicating Crohn's disease*. J Clin Gastroenterol, 2003; 36:332-36.
- 50) Sivarajasingham N, Adams SA, Smith ME, Hosie KB: *Perianal Hodgkin's lymphoma complicating Crohn's disease*. Int J Colorectal Dis, 2003; 18:174-76.
- 51) Martinez Tirado P, Redondo Cerezo E, Gonzalez Aranda Y, Cabello Tapia M: *Ki-Lymphoma of the skin in a patient with Crohn's disease undergoing treatment with azathioprine*. Gastroenterol Hepatol, 2001; 25:271-72.

- 52) Li S, Borowitz MJ: *Primary Epstein-Barr virus-associated Hodgkin disease of the ileum complicating Crohn's disease*. Arch Pathol Lab Med, 2001; 125:424-27.
- 53) Musso M, Porretto F, Crescimanno A, Bondi F, Polizzi V, Scalone R: *Crohn's disease complicated by relapsed extranodal Hodgkin's lymphoma: Prolonged complete remission after unmanipulated PBPC autotransplant*. Bone Marrow Transplant, 2000; 26:921-23.
- 54) Parasher G, Jaswal S, Golbey S, Grinberg M, Iswara K: *Extraintestinal non-Hodgkin's lymphoma presenting as obstructive jaundice in a patient with Crohn's disease*. Am J Gastroenterol, 1999; 94:226-28.
- 55) Kashyap A, Forman SJ: *Autologous bone marrow transplantation for non Hodgkin's lymphoma resulting in a long-term remission of coincidental Crohn's disease*. Br J Haematol, 1998; 103:651-52.
- 56) Charlotte F, Shira B, Mansour G, Gabarre J: *An unusual case associating ileal Crohn's disease and diffuse large B-cell lymphoma of an adjacent mesenteric lymph node*. Arch Pathol Lab Med, 1998; 122:559-61.
- 57) Woodley HE, Spencer JA, MacLennan KA: *Small bowel lymphoma complicating long-standing Crohn's disease*. AJR Am J Roentgenol, 1997; 169:1462-63.
- 58) Kelly MD, Stuart M, Tschuchnigg M, Turner J, Tydd T: *Primary intestinal Hodgkin's disease complicating ileal Crohn's disease*. ANZ J Surg, 1997; 67:485-89.
- 59) Veldman W, Van Beek M, Keuning JJ, Driessen WM: *Regional enteritis complicating malignant lymphoma*. Neth J Med, 1996; 49:82-85.
- 60) Larvol L., Soule JC, Le Tourneau A: *Reversible lymphoma in the setting of azathioprine therapy for Crohn's disease*. N Engl J Med, 1994; 331:883-84.
- 61) Vanboeckrijck M, Cabooter M, Casselman J, Vanvuchelen J, Van Hoof A, Michielssen P: *Primary Hodgkin's disease of the ileum complicating Crohn's disease*. Cancer, 1993; 72:1784-89.
- 62) Vazquez C, Desai C: *Malignant lymphoma complicating Crohn's disease of the ileum. A propos of a case*. J Chir, 1993; 130:364-66.
- 63) Brown I, Schofield JB, MacLennan KA, Targat RE: *Primary non-Hodgkin's lymphoma in ileal Crohn's disease*. Eur J Surg Oncol, 1992; 18:627-31.
- 64) Perosio PM, Brooks JJ, Saul SH, Haller DG: *Primary intestinal lymphoma in Crohn's disease: Minute tumor with a fatal outcome*. Am J Gastroenterol, 1992; 87:894-98.
- 65) Greenstein AJ, Gennuso R, Sachar DB: *Extraintestinal cancers in inflammatory bowel disease*. Cancer, 1985; 56:2914-921.
- 66) Bansal P, Sonnenberg A: *Risk factors of colorectal cancer in inflammatory bowel disease*. Am J Gastroenterol, 1996; 91:44-48.
- 67) Moody GA, Jayanthi V, Probert CS, Mac Kay H, Mayberry JF: *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; 8:1179-183.
- 68) Pinczowski D, Ekblom A, Baron J: *Risk factors for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a case-control study*. Gastroenterology, 1994; 107:117-20.
- 69) Van Staa TP, Card T, Logan RF, Leufkens HG: *5-Aminosalicylate use and colorectal cancer risk in inflammatory bowel disease: A large epidemiological study*. Gut, 2005; 54:1573-578.
- 70) Binder V: *Epidemiology of IBD during the twentieth century: An integrated view*. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2004; 18:463-79.

