

Lésions précancéreuses et MICI

Aspects anatomopathologiques

MODULE 4

Jean-François FLEJOU

Anatomie pathologique, Hôpital Saint Antoine, 184, rue du Faubourg Saint Antoine, 75571 Paris Cedex 12.

TABLE DES MATIÈRES

LA DYSPLASIE, DÉFINITION, CLASSIFICATION

- Définition
- Classification

REPRODUCTIBILITÉ DU DIAGNOSTIC DE DYSPLASIE

DIFFÉRENTS TYPES DE DYSPLASIE SUR MICI

- Dysplasie en muqueuse plane
- Dysplasie polypoïde ou DALM

HISTOIRE NATURELLE DE LA DYSPLASIE. IMPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

PARTICULARITÉS DES LÉSIONS PRÉNÉOPLASQUES INTESTINALES AU COURS DE LA MALADIE DE CROHN

MÉCANISMES MOLÉCULAIRES ET ALTÉRATIONS GÉNÉTIQUES DE LA CANCÉROGÈNESE DES MICI

- Altérations dans les cancers et les lésions dysplasiques
- Altérations en muqueuse non dysplasique — intérêt diagnostique

CONCLUSION

CONTENTS

Precancerous lesions and IBD — pathological aspects

Jean-François FLEJOU

(Gastroenterol Clin Biol 2004;28:D140-D148)

DYSPLASIA, DEFINITION, CLASSIFICATION

- Definition
- Classification

DIAGNOSTIC REPRODUCIBILITY

VARIOUS TYPES OF DYSPLASIA ON IBD

- Dysplasia in flat mucosa
- Polypoid dysplasia or DALM

NATURAL HISTORY OF DYSPLASIA. THERAPEUTIC CONSEQUENCES

PRENEOPLASTIC LESIONS IN CROHN'S DISEASE

MOLECULAR AND GENETIC MECHANISMS OF CARCINOGENESIS IN IBD

- Alterations in cancers and dysplastic lesions
- Alterations in non dysplastic mucosa — Diagnostic interest

CONCLUSION

Le cancer est une complication redoutable des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Il s'agit principalement de cancers de l'intestin, cancer colorectal (CCR) au cours de la rectocolite hémorragique (RCH) et de la maladie de Crohn (MC), cette dernière maladie comportant en outre un risque accru de cancer de l'intestin grêle [1, 2]. Certains autres cancers ont également une fréquence augmentée au cours des MICI, en particulier les cancers des voies biliaires en cas de cholangite sclérosante associée. Ces cancers extra-intestinaux ne seront pas abordés dans ce texte.

Il a été bien montré que les cancers intestinaux compliquant une MICI sont précédés d'une lésion précancéreuse, la dysplasie. Cette séquence morphologique a été particulièrement étudiée pour le CCR sur RCH, et elle s'observe très probablement aussi au cours de la MC, pour le CCR et le cancer de l'intestin grêle. Le but de cet article est de décrire les lésions précancéreuses intestinales au cours des MICI, en envisageant leur classification, leurs différents aspects morphologiques et histologiques, de faire le point sur leur histoire naturelle qui reste mal connue à l'échelon individuel, sur les problèmes de reproductibilité diagnostique, les conséquences thérapeutiques de ce diagnostic, et de présenter les quelques marqueurs morphologiques qui ont été proposés comme utiles en complément de la dysplasie.

Les facteurs de risque classiques de CCR sur MICI sont l'étendue des lésions et la durée d'évolution de la maladie. De nombreux travaux ont cherché à déterminer la meilleure stratégie de prévention du risque de cancer. Un approche radicale a été

proposée par certains, la pratique d'une coloproctectomie prophylactique chez les malades atteints de pancolite de RCH ayant débuté dans l'enfance et évoluant depuis plus de dix ans [3]. L'alternative à cette attitude, préconisée par la plupart des équipes, est l'inclusion des malades dans un programme de surveillance endoscopique régulière. Le but de cette surveillance est la reconnaissance de lésions précancéreuses (dysplasie) sur les biopsies coliques endoscopiques, aboutissant à la colectomie avant la survenue d'un cancer, ou à un stade encore curable de la maladie tumorale.

La dysplasie, définition, classification

Définition

Quel que soit son aspect macroscopique, la dysplasie répond à la même définition, purement histologique. Cette définition, adoptée maintenant pour tout le tube digestif est celle proposée par un groupe international dirigé par Riddell, intitulé « Inflammatory Bowel Disease — Dysplasia Morphology Study Group » [4] : il s'agit d'une lésion montrant une transformation néoplasique de l'épithélium, non équivoque, non invasive (limitée par la membrane basale). Cette définition très simple souligne la nature prémaligne et l'origine néoplasique de la lésion. Il faut souligner que dans cette acception, le terme de dysplasie est strictement synonyme de celui de néoplasie intra-épithéliale, qui est employé

Tableau I. – Classification de la dysplasie sur MICI, selon Riddell et al. [4].
Riddell's classification of dysplasia on IBD [4].

Muqueuse non dysplasique
— muqueuse normale,
— colite quiescente,
— colite active avec signes de réparation.
Lésions douteuses ou « indéfinies pour la dysplasie »
— probablement non dysplasique,
— impossible à classer,
— probablement dysplasique.
Muqueuse dysplasique
— bas grade,
— haut grade.

dans de nombreux autres organes que le tube digestif, et qui est même celui proposé dans la dernière version de la classification des tumeurs digestives de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) [5]. Cette définition exclue toute modification réactionnelle non néoplasique. L'identification de la dysplasie est liée à la reconnaissance d'anomalies morphologiques associant des modifications cytologiques et architecturales, reconnaissables sur des coupes colorées en routine par l'Hématéine-Eosine. Enfin, l'utilisation du terme de dysplasie implique l'abandon de dénominations telles que atypie, anaplasie, pré-cancer... qui ont souvent été employées auparavant.

Classification

Le diagnostic de dysplasie peut être difficile. Il doit être porté sur des critères précis, en employant une terminologie consensuelle qui permet de comparer des séries entre elles, et de définir des attitudes thérapeutiques à partir de catégories diagnostiques validées. Pendant longtemps, une classification dite internationale ou de l'OMS a été utilisée, comportant trois grades de dysplasie, légère (*mild*), moyenne ou modérée (*moderate*), et sévère, avec un stade de carcinome *in situ* auquel les lésions étaient encore plus marquées bien que toujours non invasives [6]. La classification du groupe international proposée en 1983, dite classification de Riddell, est maintenant adoptée par la plupart des équipes [4]. Elle distingue les biopsies négatives, indéterminées, et positives pour la dysplasie. Les muqueuses dysplasiques sont classées en deux grades, bas grade et haut grade (tableau I).

La dysplasie de bas grade est caractérisée par des anomalies épithéliales qui ressemblent à celles observées dans la plupart des adénomes coliques (figure 1). Les cryptes sont bordées par des cellules cylindriques aux noyaux allongés, hyperchromatiques, pseudostratifiés. Ces noyaux ne dépassent cependant pas en hauteur la moitié du cytoplasme. La surface peut-être plane ou villosité, et des mitoses s'observent sur toute la hauteur de la muqueuse jusqu'au niveau de l'épithélium de surface. La production de mucine est généralement diminuée, et des cellules calciformes « dystrophiques » peuvent être présentes.

La dysplasie de haut grade comporte une stratification vraie des cellules néoplasiques, et des anomalies majeures de l'architecture des cryptes (figure 2). La stratification nucléaire atteint le pôle apical des cellules. Les cryptes peuvent être tassés avec des bourgeonnements latéraux et des branchements leurs donnant une forme complexe. L'anisocytose et l'hyperchromatisme nucléaire sont plus marqués, avec une perte de polarité cellulaire. Lorsque des biopsies comportent à la fois des lésions de dysplasie de bas grade (DBG) et des lésions de dysplasie de haut grade

(DHG), le grade final est basé classiquement sur la lésion la plus sévère. Il est cependant admis de façon arbitraire que la présence d'un aspect de DHG dans au moins trois cryptes est nécessaire pour porter ce diagnostic [4, 7, 8].

La catégorie de muqueuse indéterminée pour la dysplasie était une nouveauté importante de la classification de Riddell. La subdivision proposée initialement en muqueuse probablement négative, impossible à classer, et probablement positive n'est pas utilisée en routine, car sans doute trop complexe et non reproductible. Cette catégorie de muqueuse indéterminée est utilisée quand certains éléments du diagnostic de dysplasie manquent. Elle est surtout utile quand l'aspect évoque une DBG, mais que des lésions inflammatoires importantes sont présentes, en particulier des signes d'activité (érosions, abcès cryptiques...). Cette catégorie diagnostique doit donc être utilisée en informant bien le clinicien de sa signification, et de ses implications en terme de prise en charge du malade [7].

Reproductibilité du diagnostic de dysplasie

Bien que la plupart des articles et traités sur la dysplasie sur MICI comportent des images considérées comme caractéristiques des différents grades de dysplasie et des anomalies régénératives non néoplasiques, ces illustrations ne sont que des exemples difficiles à utiliser dans le diagnostic quotidien. Il est en fait impossible de placer avec certitude dans une classification à trois ou quatre catégories la totalité des lésions correspondant à un spectre continu de modifications. Il n'est donc pas surprenant de constater que les études de reproductibilité diagnostique inter et intra-observateur ont pour la plupart d'entre-elles montré des résultats loin d'être parfaits [4, 9-13]. Les premières publications suggéraient que l'agrément inter-observateur était bon. Mais le mode de calcul adopté dans ces travaux était très artificiel, en plaçant la dysplasie sur une échelle linéaire calculée par le score moyen des participants de l'étude et en comparant les scores individuels à ce score moyen [4, 9]. Les études réalisées ensuite en utilisant la statistique Kappa, et en enrôlant des pathologistes experts en pathologie digestive montraient des résultats beaucoup moins favorables : dans la série de Dixon et al. [10], qui incluait 100 cas avec 4 catégories diagnostiques (hyperplasie, atypie réactionnelle, DBG et DHG) et 6 pathologistes, le niveau global de concordance entre les paires d'observateurs était moyen (Kappa : 0,41), et très différent d'une paire à l'autre (0,29 à 0,58). Les résultats étaient particulièrement médiocres pour distinguer les lésions réactionnelles de la dysplasie. Dans une autre étude comportant 207 cas, 4 catégories (non dysplasique, indéterminée, DBG et DHG) et 5 pathologistes experts, le Kappa était médiocre, variant de 0,21 à 0,45 selon les paires d'observateurs [11]. La meilleure concordance était notée pour la muqueuse non dysplasique. Ces différents travaux portaient du principe non démontré que les performances diagnostiques de pathologistes experts sont meilleures que celles de pathologistes non spécialisés en pathologie digestive. Cette hypothèse a été contredite par un travail récent, qui montrait un Kappa global à 0,30 pour 7 pathologistes spécialisés, et à 0,28 pour 6 pathologistes non spécialisés [12]. Ce type de résultat amène à mettre en doute l'efficacité de la double lecture recommandée par la plupart des experts et par certaines sociétés savantes [4, 13-17] ([http : //www.sfed.org](http://www.sfed.org)). Cette recommandation reste cependant raisonnable, avant d'envisager un geste chirurgical souvent très lourd. C'est aussi à cause de cette règle de la double lecture que Odze et al. ont tenté d'évaluer l'intérêt de la télépathologie pour confirmer un diagnostic de dysplasie sur RCH [18]. Ce travail montre une concordance inter-observateur moyenne (Kappa 0,4) sur les documents transmis par télépathologie, peu différente de celle obtenue sur les lames initiales

Tableau II. – Classification de Vienne des néoplasies épithéliales du tube digestif [21].

Vienna's classification of epithelial neoplasia of the digestive tract [21].

Catégorie 1	Non néoplasique/dysplasique
Catégorie 2	Indéterminé pour la présence de néoplasie/dysplasie
Catégorie 3	Néoplasie non invasive de bas grade Adénome/dysplasie de bas grade
Catégorie 4	Néoplasie non invasive de haut grade 4.1. Adénome/dysplasie de haut grade 4.2. Carcinome non invasif (carcinome <i>in situ</i>) 4.3. Suspicion de carcinome invasif
Catégorie 5	Néoplasie invasive 5.1. Carcinome intra-muqueux 5.2. Carcinome sous-muqueux et au-delà

(0,43), avec cependant une tendance à sous estimer la sévérité des lésions sur les images de télépathologie par rapport aux documents sources. Ce type de technologie reste cependant très prometteur, surtout grâce au développement récent des méthodes de type « lame virtuelle », qui devraient permettre de bien meilleures performances diagnostiques que dans ce travail ou seules des images figées étaient transmises [19]. Enfin, dans un travail récent [20], 5 pathologistes experts ont réexaminé 40 cas sur lesquels un 1^{er} expert avait porté le diagnostic de DBG, ainsi que 50 lames considérées comme non dysplasiques. Un diagnostic de DBG n'était retenu par au moins 3 des 5 pathologistes que dans 15 (38 %) des 40 cas, alors que ce diagnostic était porté par au moins 3 pathologistes dans 3 des 50 cas « contrôles » initialement considérés comme non dysplasiques. Les indices Kappa étaient bien sûr particulièrement médiocres dans ce travail, qui souligne la très grande difficulté et le caractère peu reproductible du diagnostic de dysplasie de bas grade, ainsi que l'intérêt du diagnostic de muqueuse indéterminée pour la dysplasie, qui n'était pas utilisé dans cette étude.

La reproductibilité interobservateur est encore moins bonne lorsque les diagnostics portés par des pathologistes occidentaux sont comparés aux diagnostics portés par des pathologistes asiatiques (japonais et coréens). En effet, les pathologistes asiatiques tiennent essentiellement compte des anomalies cytonucléaires, et n'exigent pas, pour porter le diagnostic de cancer, d'objectiver une invasion de la lamina propria et/ou la formation de stroma. Ainsi, la plupart des lésions diagnostiquées comme DHG par les pathologistes occidentaux sont considérées comme des cancers par les pathologistes asiatiques. Si cette divergence des pratiques ne pose pas de problème pour la prise en charge d'un malade donné, elle rend difficile la comparaison des séries occidentales et japonaises. C'est pour réduire ces divergences qu'une nouvelle classification a été proposée lors du congrès mondial de Gastroentérologie de Vienne, dite classification de Vienne (tableau II) [21]. Il faut noter dans cette classification la réapparition du terme de carcinome *in situ*, et l'apparition de celui de suspicion de carcinome invasif. En ce qui concerne la dysplasie, le principe et la terminologie employés dans la classification de Vienne sont très proches de ceux de la classification de Riddell [4].

Différents types de dysplasie sur MICI

Traditionnellement, la dysplasie sur MICI, et surtout sur RCH, inclut tous les types de néoplasie épithéliale non invasive survenant dans un côlon atteint de MICI. Cependant, deux types

différents de dysplasie existent, la dysplasie en muqueuse plane et la dysplasie polypoïde, généralement désignée par l'acronyme DALM (Dysplasia Associated Lesion or Mass) [22, 23]. En outre, les adénomes sporadiques sont des lésions très fréquentes dans la population générale et ils peuvent donc s'observer chez des malades atteints de MICI. Au sens large, ces adénomes pourraient être inclus au sein des dysplasies sur MICI. Leur existence doit de toute façon être connue car elle intervient dans la décision thérapeutique.

Dysplasie en muqueuse plane

La dysplasie en muqueuse plane n'est par définition par visible en endoscopie pratiquée dans les conditions techniques habituelles actuelles. Il est possible que les progrès de l'endoscopie (colorants vitaux, « narrow band imaging », endoscopie avec zoom, fluorescence spontanée ou induite...) la rendent repérable et améliorent donc les conditions de sa détection [24, 25]. En effet, actuellement la dysplasie est diagnostiquée sur des biopsies faite de façon systématique dans les différents segments du côlon et du rectum. Il a été montré que plus le nombre de ces biopsies était élevé plus la chance de détecter une dysplasie était grande. L'attitude recommandée est de biopsier les quatre quadrants de la muqueuse colo-rectale tous les 10 cm [2, 16]. Il a été calculé que pour exclure le diagnostic de dysplasie avec une probabilité de 95 et 90 %, il était nécessaire de prélever respectivement 56 et 33 biopsies [26]. La prévalence de cette lésion dépend donc étroitement du soin qui est mis à la chercher, et en particulier du nombre de biopsies prélevées, en sachant que les pratiques sont souvent très éloignées des recommandations « officielles » [27].

Dysplasie polypoïde ou DALM

Cette forme de dysplasie a soulevé récemment un intérêt considérable, surtout en raison de l'importance de la distinguer d'un adénome sporadique sur MICI, de traitement beaucoup moins lourd. Cette lésion peut être définie très simplement comme une tumeur dysplasique développée sur une muqueuse inflammatoire colique (figure 3). Dans la série de Blackstone et al. qui ont utilisé les premiers ce terme [23], 12 malades parmi 112 ayant une RCH ancienne présentaient une DALM, dont 7 (58 %) avaient un cancer sur la pièce de résection. Depuis cette publication initiale, d'autres séries ont confirmé l'association fréquente des DALMs aux cancers, peut-être en raison de la persistance fréquente de zones « dysplasiques » très bien différenciées en surface de lésions qui sont en fait déjà des cancers infiltrants [28-30]. L'aspect endoscopique des DALMs est variable, plaques, masses plus ou moins irrégulières, à base large, parfois sténosantes, nodules sessiles où véritables polypes pédiculés [30]. Sur le plan architectural, les zones dysplasiques ont souvent une architecture tubulo-villeuse, et elles sont fréquemment mêlées au sein même de la lésion en relief à des zones non dysplasiques [31]. L'aspect de la dysplasie est le même que dans les lésions planes, et la même classification histologique doit être utilisée.

Le diagnostic de DALM est facile lorsqu'il s'agit d'une lésion volumineuse, en nappe, souvent multiple. La présence de dysplasie au niveau de la muqueuse plane de voisinage est alors très fréquente de même que l'association à un cancer infiltrant. Les lésions sessiles et surtout pédiculées de plus petite taille peuvent être de diagnostic plus difficile, et doivent être distinguées de pseudo polypes ou surtout d'adénomes sporadiques survenant chez des malades atteints de MICI. Les travaux de Odze et al. ont comparé les caractéristiques des DALMs

Tableau III. – Caractères permettant de distinguer DALMs polypoïdes et adénomes sporadiques chez les malades atteints de MICI (d'après Odze [31]).

Features of adenoma like polypoid DALMs and sporadic adenomas in patients with IBD (from odze [31]).

	Adénome probable	DALM polypoïde probable
Age du malade	Plus âgé (> 60 ans)	Plus jeune (< 50 ans)
Étendue de la colite	Habituellement subtotale	Habituellement totale
Activité de la colite	Souvent inactive	Habituellement active
Durée d'évolution	Plus courte (≤ 10 ans)	Plus longue (> 10 ans)
Localisation du polype	Zone indemne de colite (souvent le côlon droit)	Zone atteinte par la colite (souvent le côlon gauche)
Dysplasie plane associée	Jamais	Parfois
Inflammation du chorion	Habituellement absente	Généralement présente
Architecture vilieuse	Habituellement absente	Parfois présente
Mélange de zones dysplasiques et non dysplasiques en surface	Habituellement absent	Généralement présent
LOH* chromosome 3p	Rare	Fréquente
LOH gène p16	Rare	Fréquente

* LOH : perte d'hétérozygotie.

polypoïdes à celles des adénomes sporadiques, définis chez ces malades atteints de MICI comme une tumeur située en dehors de la zone atteinte par la colite, généralement dans une partie plus proximale du côlon [30, 32]. Leurs résultats sont figurés dans le tableau III. Ils ont été confirmés par une étude japonaise [33]. L'architecture d'ensemble et les aspects cytologiques sont similaires dans les deux lésions. Les signes d'alertes en faveur du diagnostic de DALM sont l'aspect inflammatoire du chorion, la juxtaposition en surface du polype de zones dysplasiques et non dysplasiques, et l'existence de foyers dysplasiques au niveau du pédicule. Les anomalies moléculaires des deux types de lésions sont décrites plus loin dans ce texte. La distinction de ces tumeurs entre-elles est surtout importante à cause des différences en terme de prise en charge des malades. La plupart des équipes considèrent que le diagnostic de DALM implique une exérèse chirurgicale qui sera le plus souvent une colo-proctectomie totale alors que les adénomes sporadiques situés en muqueuse plane normale peuvent être traités le plus souvent par résection endoscopique comme tout adénome.

À cause de ces implications thérapeutiques majeures, deux groupes ont récemment introduit un nouveau terme, celui de « lésion dysplasique de type adénome » sur RCH ou de ALM pour « Adenoma-Like Mass » (figure 4) [34-36]. Les aspects histologiques de ces ALMs, développées en muqueuse colitique, sont très proches de ceux des adénomes sporadiques développés en muqueuse non inflammatoire. Pour ces auteurs, le principal critère permettant de distinguer ALM et DALM est l'absence de toute dysplasie en muqueuse plane inflammatoire, en particulier autour du polype dysplasique. Ce concept, important au terme de prise en charge thérapeutique des malades, n'est pas encore admis par tous les auteurs [7].

Histoire naturelle de la dysplasie sur MICI. Implications thérapeutiques

L'histoire naturelle de la dysplasie est mal connue, en particulier à l'échelon individuel. Elle est par essence difficile à établir avec précision car, compte tenu de la présence fréquente d'un cancer au moment du diagnostic de la dysplasie, la plupart des équipes préconisent la colectomie, ce qui rend impossible l'étude prospective de l'évolution de ces lésions. À l'inverse, une dysplasie est présente sur les pièces de colectomie pour cancer dans plus de trois quarts des cas.

La fréquence du cancer varie selon le type et le grade de la dysplasie. En cas de DALM, un cancer est présent sur la pièce de colectomie de 43 % des malades, quel que soit le grade de la dysplasie [36]. Il semble par contre que les adénomes sporadiques chez les malades atteints de MICI et les ALMs (Adenoma-like masses) récemment décrits ne comportent pas de risque de cancer déjà présent au moment de leur diagnostic. En cas de DHG en muqueuse plane, un cancer est présent dans 42 à 67 % des pièces de colectomie [36, 37]. Une DBG en muqueuse plane s'accompagne de cancer sur la pièce dans moins de 20 % des cas.

L'association à un cancer présent d'emblée sur la pièce étant très fréquente en cas de DALM ou de DHG en muqueuse plane, l'histoire naturelle de ces lésions est mal connue, puisque le traitement chirurgical d'exérèse est indiqué d'emblée. Il a cependant été montré que le risque de cancer était de 40 % à 2 ans et de 90 % à 5 ans [36-38]. Concernant la DBG en muqueuse plane, les données sont particulièrement importantes car l'attitude thérapeutique est beaucoup moins univoque, mais malheureusement les chiffres sont moins bien établis. Dans le travail de Bernstein et al. portant sur 1 225 malades, 29 % des malades ayant une DBG avaient progressé vers une lésion plus sévère (DHG, DALM ou cancer) [39]. L'équipe du Saint-Marks Hospital aboutit au chiffre très élevé de 54 % pour le risque d'évolution à 5 ans d'une DBG vers une DHG ou un cancer [40]. Ces chiffres élevés ont été confirmés dans une série de la Mayo Clinic (50 % de progression après 40 mois de suivi) [41]. Il faut noter que des biopsies négatives après des biopsies montrant une DBG ne permettent pas de prévoir une diminution du risque de cancer, qui reste très élevé [42]. Ces séries qui montrent un taux élevé d'évolution péjorative des lésions de DBG sont contre-dites par un travail récent, qui montre un taux d'évolution vers des lésions plus sévères de seulement 10 % parmi 29 malades suivis 10 ans pour une DBG [20].

Contrairement à la dysplasie en muqueuse de Barrett, le caractère unifocal de la DHG sur MICI ne diminue pas le risque d'évolution vers une lésion plus sévère, comme montré par Ullman et al. [43].

Compte tenu de ces chiffres élevés de cancer déjà présent ou d'apparition rapide, il existe un consensus pour préconiser une colectomie en cas de DHG et/ou de DALM (quel que soit son grade de dysplasie). En cas de DBG en muqueuse plane, la décision est plus difficile à prendre. Après avoir fait confirmer le diagnostic par une 2^e lecture anatomo-pathologique, deux attitudes peuvent être discutées, une augmentation de la fréquence des coloscopies avec biopsies de surveillance, et une colectomie. Cette dernière attitude est cependant préconisée par la plupart des équipes. Enfin, pour les équipes qui ont décrit le nouveau concept de ALM, une polypectomie endoscopique est suffisante quand elle est possible, comme pour un adénome sporadique développé en muqueuse non colitique [34, 35]. Un schéma de surveillance basé sur les constatations histologiques et qui intègre les données récentes est proposé dans la figure 5. Ce schéma ne tient pas compte des incertitudes sur le rapport coût-efficacité sans doute élevé et sur la compliance imparfaite des malades inclus dans de tels programmes de surveillance.

Particularité des lésions préneoplasiques intestinales au cours de la maladie de Crohn

La plupart des données exposées plus haut dans ce texte concernent la RCH. En effet, ces données sont issues de travaux dans lesquels les malades atteints de RCH constituaient la totalité ou la majorité des cas. Il est maintenant admis que la MC entraîne une augmentation du risque de CCR, et pour la plupart des auteurs, ce risque est similaire à celui observé au cours de la RCH [32, 44, 45]. De plus, la MC augmente le risque de cancer (adénocarcinome) de l'intestin grêle.

Les caractéristiques morphologiques des CCR compliquant une MC sont similaires à celles des cancers compliquant une RCH [46, 47], sauf une différenciation de type mucineux plus fréquente. Comme au cours de la RCH, le risque augmente avec la durée évolutive et l'étendue de l'atteinte. Il existe également un risque augmenté de cancer dans les segments intestinaux exclus [47].

Les études sur la dysplasie sont moins nombreuses au cours de la MC qu'au cours de la RCH. Cependant, il existe comme au cours de la RCH de forts arguments en faveur d'une séquence dysplasie — adénocarcinome au cours de la MC. Ainsi, dans une étude récente de Friedman et al., un programme de dépistage et de surveillance a détecté une dysplasie ou un cancer chez 16 % de 259 malades ayant une MC colique, après un suivi médian de 24 mois [45]. De plus, la fréquence de la dysplasie sur les pièces de colectomie pour adénocarcinome sur MC varie de 40 à 100 % selon les séries [47, 48]. Ce pourcentage, même s'il est élevé, est inférieur à celui observé au cours de la RCH, ce qui pourrait suggérer une moindre efficacité des programmes de surveillance de la MC. Au plan morphologique, la dysplasie est identique à celle survenant au cours de la RCH, aussi bien macroscopiquement (dysplasie plane ou DALM) qu'histologiquement. Il faut cependant noter un aspect morphologique particulier récemment décrit au cours de la MC, au niveau de la muqueuse non tumorale chez des malades ayant un cancer, dit de modifications muqueuses « pseudo hyperplasiques » [49]. Cette lésion, proche de la muqueuse « transitionnelle » décrite au contact des adénocarcinomes sporadiques du côlon, pourrait représenter une forme particulière de dysplasie, dont la signification doit cependant être précisée par des études prospectives. Des lésions du même ordre ont en fait été constatées au cours de la RCH [50].

Mécanismes moléculaires et altérations génétiques de la cancérogenèse des MICI

Altérations dans les cancers et les lésions dysplasiques

Les premiers travaux qui ont étudié les altérations génétiques observées au cours de la transformation néoplasique de la muqueuse colorectale inflammatoire des MICI ont recherché dans les cancers sur MICI la fréquence des altérations décrites dans les cancers sporadiques [51, 52]. Leurs principaux résultats sont présentés dans le tableau IV. Ils montrent que si les mêmes gènes sont altérés dans les 2 types de cancer, la fréquence des ces altérations est souvent différente, ce qui suggère des mécanismes de cancérogenèse distincts. De plus, certaines altérations sont de fréquence comparables dans les 2 types de cancer, mais apparaissent plus ou moins précocement avant l'invasion. C'est en particulier le cas pour le gène *p53*, dont la mutation serait plus précoce au cours de la cancérogenèse sur MICI que dans les

Tableau IV. – Comparaison des altérations génétiques des cancers colorectaux sur RCH et des cancers colorectaux sporadiques (d'après Won et al. [51]).

Comparison of genetic alterations in colorectal cancer on IBD and sporadic colorectal cancer (from Wong et al. [51]).

	Cancers sur MICI	Cancers sporadiques
Mutation/LOH* gène <i>p53</i>	70-80 %	70-80 %
Mutation/LOH* gène APC	10-30 %	60-90 %
Mutation gène <i>Ki-ras</i>	30 %	50-60 %
Mutation/LOH* gène DCC	12 %	65 %
Surexpression <i>bcl2</i>	22 %	50-60 %
Suexpression cycline D1	30 %	20-60 %
Répression <i>p21</i>	50 %	25-40 %
Répression <i>p27</i>	100 %	30 %
Hyperméthylation <i>p16</i>	100 %	10 %
Dérégulation β caténine	50 %	80 %
Instabilité de microsatellites	2 %	10-15 %

* LOH : perte d'hétérozygotie.

cancers sporadiques [51-54]. Des résultats similaires ont été obtenus pour d'autres gènes intervenant dans la régulation du cycle cellulaire, tels que *p16*, *p21*, *p27*, cycline D1 [55, 56]. Les résultats de l'ensemble de ces travaux ont été présentés dans plusieurs revues générales [51, 52, 57].

Le phénomène d'instabilité de microsatellites est impliqué dans les cancers du syndrome HNPCC, et dans 10 à 15 % des cancers sporadiques. Ces cancers, avec instabilité de microsatellites, sont souvent mucineux, comme les cancers sur MICI, ce qui pouvait laisser suggérer que le phénomène d'instabilité de microsatellites joue un rôle important dans la transformation de la muqueuse colique inflammatoire. Ce mécanisme semble en fait très rarement impliqué dans les cancers sur MICI [58, 59]. L'instabilité de microsatellites constatée en muqueuse inflammatoire non dysplasique au cours des MICI serait due à une saturation des mécanismes de réparation de l'ADN face aux lésions de l'ADN secondaires à l'inflammation, et non pas à des mutations des gènes MMR (pour *mismatch repair*), comme dans les cancers avec instabilité de microsatellites [60, 61].

Les différences en terme d'altérations génétiques observées entre les cancers sur MICI et les cancers sporadiques pourraient être utiles pour distinguer DALM et adénomes sporadiques (et ALM) chez des malades ayant une MICI. En effet, il a été montré des différences en terme d'altérations génétiques, et d'expression des protéines correspondantes entre ces deux types de lésion [62-64]. Ainsi, l'association d'une expression intense de la protéine *p53* et d'une sous-expression de la β caténine est un fort argument en faveur du diagnostic de DALM [63]. Ces travaux doivent cependant être confirmés par des études prospectives.

Altérations en muqueuse non dysplasique — intérêt diagnostique

Comme pour les mutations du gène *p53* et l'expression anormale de la protéine *p53* qui lui est généralement secondaire, certaines altérations moléculaires ont été observées au niveau des muqueuses inflammatoires non dysplasiques, indicatrices d'un risque de transformation. Il s'agit notamment de l'ADN-



Fig. 1 – Dysplasie de bas grade sur RCH. L’aspect est proche de celui observé dans un adénome, avec une pseudostratification nucléaire et des anomalies architecturales modérées. Ces anomalies atteignent le revêtement de surface.

Low grade dysplasia on ulcerative colitis. Lesions are similar to those observed in an adenoma, with nuclear pseudostratification and moderate architectural abnormalities. Note that lesions are present on surface epithelium.

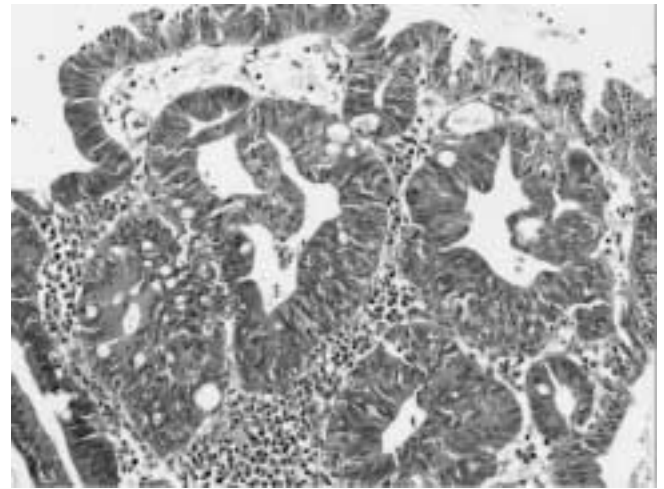


Fig. 2 – Dysplasie de haut grade sur RCH. Des anomalies cytologiques et architecturales majeures sont présentes sur toute la hauteur de la muqueuse.

High grade dysplasia on ulcerative colitis. Major cytological and architectural abnormalities are present on the entire mucosa.



Fig. 3 – Masses dysplasiques (DALM) multiples sur RCH. Une lésion en nappe très étendue (flèches) et une lésion polypoïde (étoile) sont présentes.

Multiple DALMs on ulcerative colitis. A large sessile lesion (arrows) and a polypoid lesion (star) are present.

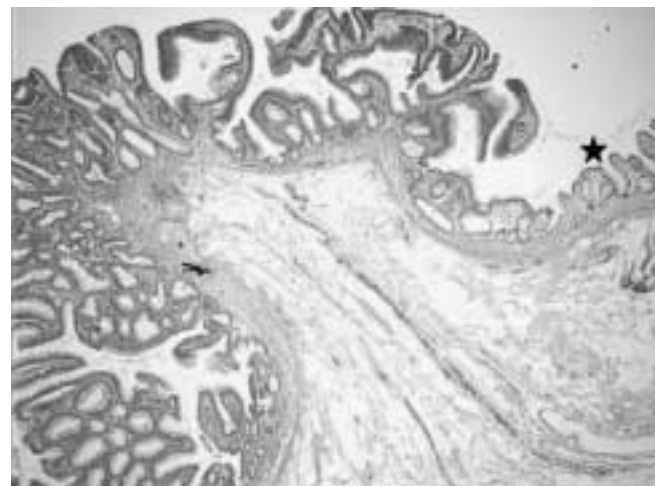


Fig. 4 – Lésion dysplasique de type adénome sur RCH (ALM pour « adenoma-like mass »). Une lésion polypoïde sessile est présente, développée sur la muqueuse atrophique de RCH, non dysplasique (étoile).

Adenoma like mass (ALM) on ulcerative colitis. A polypoid sessile lesion is present on atrophic non dysplastic mucosa (star).

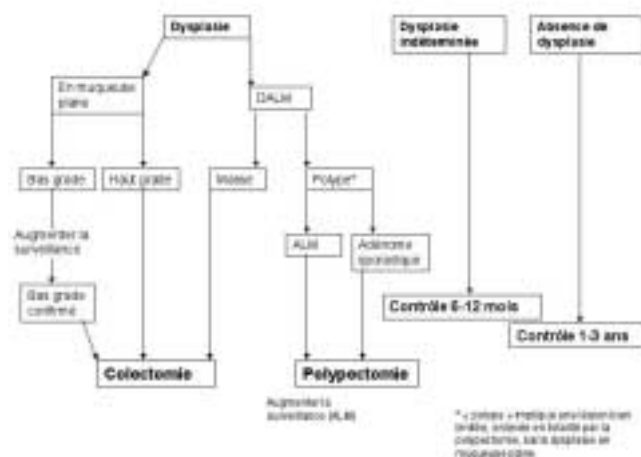


Fig. 5 – Prise en charge des malades atteints de MICI inclus dans un programme de surveillance, selon le type et le grade des lésions constatées sur les biopsies [13, 32].

Surveillance and treatment of patients under surveillance for IBD, along the type and grade of histological lesions [13, 32].

aneuploïdie, des mutations de l'oncogène *Ki-ras*, et de l'expression anormale de l'antigène de groupe sanguin Sialyl-Tn [65-67]. Rabinovitch et al. ont montré, par une méthode d'hybridation chromosomique, la présence d'une instabilité chromosomique avant l'apparition de l'ADN-aneuploïdie [68, 69]. Ces altérations génotypiques ou phénotypiques précoces sont d'un grand intérêt potentiel dans la surveillance des malades atteints de MICI. En effet, compte tenu des problèmes posés par la dysplasie, il serait très utile de disposer d'un marqueur sensible et spécifique, permettant de reconnaître avant le stade de dysplasie les malades à risque élevé de cancer, et donc de renforcer chez eux la surveillance, voire de limiter cette surveillance à un sous groupe de malades. Les 4 marqueurs qui ont été les plus étudiés sont l'expression du Sialyl-Tn, la surexpression de la protéine p53, le niveau d'expression de marqueurs de prolifération tels que l'antigène Ki67, et la présence d'une ADN-aneuploïdie en cytométrie en flux. Pour ces 4 marqueurs, des travaux ont montré la possibilité d'altérations en muqueuse non dysplasique, indicatrices d'un risque élevé d'évolution vers une dysplasie ou un cancer. Il faut cependant noter que la sensibilité de ces marqueurs n'est jamais de 100 %, certains cancers se développant sans présenter aucune de ces altérations. D'autre part, ces tests posent en fait souvent des problèmes de reproductibilité inter-observateurs et surtout inter-centres au moins aussi difficiles que ceux posés par la dysplasie, de même que des problèmes de standardisation des techniques d'analyse. Ces éléments nuisent à leur diffusion en dehors de centres spécialisés. En pratique, les résultats obtenus avec l'antigène Sialyl-Tn n'ont jamais été confirmés par d'autres équipes [65], et l'utilisation de la cytométrie en flux dans cette indication reste limitée à quelques centres [67]. L'étude de l'expression du Ki67 est pratiquée dans de nombreux centres, en complément de la recherche d'une dysplasie. La constatation d'une hyperexpression nette de la protéine p53 au niveau du noyau des cellules épithéliales est très fréquente en cas de dysplasie, et constitue donc un argument supplémentaire pour ce diagnostic dans les cas difficiles. De même, une expression du Ki67 dans la partie superficielle des glandes doit faire évoquer la possibilité d'une dysplasie [66]. Si aucune suspicion de dysplasie n'existe en histologie standard et qu'un ou deux de ces marqueurs sont positifs, une surveillance renforcée doit être envisagée.

Conclusion

La surveillance du risque de cancer chez les malades atteints de MICI repose sur la pratique de coloscopies régulières avec biopsies. Celles-ci ont pour but de mettre en évidence une dysplasie, seule lésion précancéreuse reconnue à ce niveau. Sur le plan histologique, la classification de Riddell en dysplasie de bas grade et dysplasie de haut grade doit être utilisée pour classer les lésions. En endoscopie, la dysplasie peut n'entraîner aucune altération spécifique, et n'être détectée que sur des biopsies systématiques faites en muqueuse plane, qui doivent donc être nombreuses. Il peut aussi s'agir de lésions en relief, polypoides, ou DALMs (pour Dysplasia Associated Lesion or Mass). Récemment, il est apparu que ces DALMs devaient être distinguées des adénomes sporadiques, développés en muqueuse non inflammatoire, et aussi de lésions polypoides ressemblant à des adénomes développés en muqueuse inflammatoire, ou ALMs (pour Adenoma Like Mass). La distinction de ces différentes lésions est importante, car les conséquences thérapeutiques varient en fonction du degré de dysplasie, mais aussi de l'aspect endoscopique. En raison des différents problèmes posés par la dysplasie (échantillonnage biopsique, reproductibilité diagnostique perfectible, histoire naturelle mal connue), de nombreux autres marqueurs ont été proposés, issus des connaissances acquises sur les mécanismes de cancéroge-

nèse de la muqueuse colique inflammatoire. Cependant, seule l'étude immunohistochimique de l'expression de la protéine p53 et celle de marqueurs de prolifération comme l'antigène Ki67 peuvent représenter actuellement une aide au diagnostic de dysplasie. Il est possible que les progrès importants faits en endoscopie et dans d'autres méthodes d'étude morphologique de la paroi colique modifient dans le futur les stratégies de surveillance des malades atteints de MICI.

RÉFÉRENCES

- Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The true risk of colorectal cancer in ulcerative colitis : a meta-analysis. *Gut* 2001;48:528-35.
- Flourié B, Moussata D, Nancey S, Bonvoisin S, Benahmed M, Descos L. Cancers et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:1S104-1S111.
- Axon T. Management of dysplasia in ulcerative colitis : is prophylactic colectomy the preferred strategy ? *J Gastrointest Surg* 1998;2:322-4.
- Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, Appelman HD, Fenoglio CM, Haggitt RC, et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease : standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol* 1983;14:931-68.
- Hamilton SR, Rubio CA, Vogelstein B, Sobin LH, Kudo S, Fogt F, et al. Tumours of the colon and rectum. In : Hamilton SR, Aaltonen LA, eds. *Pathology and Genetics. Tumours of the digestive system*. World Health Organization classification of tumours. Lyon : IARC Press, 2000:103-44.
- Morson BC, Pang LSC. Rectal biopsy as an aid to cancer control in ulcerative colitis. *Gut* 1967;8:423-34.
- Pascal RR. Dysplasia and early carcinoma in inflammatory bowel disease and colorectal adenomas. *Hum Pathol* 1994;25:1160-71.
- Greenston JK. Dysplasia in inflammatory bowel disease. *Semin Diagn Pathol* 2002;19:31-7.
- Dundas SAC, Kay R, Beck S, Cotton DW, Coup AJ, Slater DN, et al. Can histopathologists reliably assess dysplasia in chronic inflammatory bowel disease ? *J Clin Pathol* 1987;40:1282-6.
- Dixon MF, Brown LJR, Gilmour HM, Price AB, Smeeton NC, Talbot IC, et al. Observer variation in the assessment of dysplasia in ulcerative colitis. *Histopathology* 1988;13:385-97.
- Melville DM, Jass JR, Morson BC, Pollock DJ, Richman PI, Shepherd NA, et al. Observer study of the grading of dysplasia in ulcerative colitis : comparison with clinical outcome. *Hum Pathol* 1989;20:1008-14.
- Eaden J, Abrams K, McKay H, Denley H, Mayberry J. Inter-observer variation between general and specialist gastrointestinal pathologists when grading dysplasia in ulcerative colitis. *J Pathol* 2001;194:152-7.
- Eaden JA, Mayberry JF. Guidelines for screening and surveillance of asymptomatic colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2002;51:v10-v12.
- Ransohoff DS, Riddell RH, Levin B. Ulcerative colitis and colonic cancer. Problems in assessing the diagnostic usefulness of mucosal dysplasia. *Dis Colon Rectum* 1985;28:383-8.
- Korelitz BI. Considerations of surveillance, dysplasia, and carcinoma of the colon in the management of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Med Clin North Am* 1990;74:189-99.
- Itzkowitz SH. Inflammatory bowel disease and cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1997;26:129-39.
- Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults. American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 1997;92:204-11.
- Odze RD, Goldblum J, Noffsinger A, Alsaigh N, Rybicki LA, Fogt F. Interobserver variability in the diagnosis of ulcerative colitis-associated dysplasia by telepathology. *Mod Pathol* 2002;15:379-86.

19. Molnar B, Bercezi L, Diczhazy C, Tagscherer A, Varga SV, Szende B, et al. Digital slide and virtual microscopy based routine and telepathology evaluation of routine gastrointestinal biopsy specimens. *J Clin Pathol* 2003;56:433-8.
20. Lim CH, Dixon MF, Vail A, Forman D, Lynch DAF, Axon ATR. Ten year follow-up of ulcerative colitis patients with and without low grade dysplasia. *Gut* 2003;52:1127-32.
21. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 2000;47:251-5.
22. Tytgat GNJ, Dhir V, Gopinath N. Endoscopic appearance of dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease. *Eur J Cancer* 1995;31A:1174-7.
23. Blackstone MO, Riddell RH, Rogers BH, Levin B. Dysplasia-associated lesion or mass (DALM) detected by colonoscopy in long-standing ulcerative colitis : an indication for colectomy. *Gastroenterology* 1981;80:366-74.
24. Kiesslich R, Fritsch J, Holtmann M, Koehler HH, Stolte M, Kanzler S, et al. Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;124:880-8.
25. Bernstein CN. The color of dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;124:1135-8.
26. Rubin CE, Haggitt RC, Burmer GC, Brentnall TA, Stevens AC, Levine DS, et al. DNA aneuploidy in colonic biopsies predicts future development of dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992;103:1611-20.
27. Eaden JA, Ward BA, Mayberry JF. How gastroenterologists screen for colonic cancer in ulcerative colitis : an analysis of performance. *Gastrointest Endosc* 2000;51:123-8.
28. Butt JH, Konishi F, Morson DM, Lennard-Jones JE, Ritchie JK. Macroscopic lesions in dysplasia in carcinoma complicating ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1983;28:18-26.
29. Rubio CA, Johansson C, Slezak P, Ohman U, Hammarberg C. Villous dysplasia : an ominous histologic sign in colitic patients. *Dis Colon Rectum* 1984;27:283-7.
30. Torres C, Antonioli D, Odze RD. Polypoid dysplasia and adenomas in inflammatory bowel disease. A clinical, pathologic, and follow-up study of 89 polyps from 59 patients. *Am J Surg Pathol* 1998;22:275-84.
31. Odze RD. Adenomas and adenoma-like DALMs in chronic ulcerative colitis : a clinical, pathological, and molecular review. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1746-50.
32. Odze RD. Diagnostic problems and advances in inflammatory bowel disease. *Mod Pathol* 2003;16:347-58.
33. Suzuki K, Muto T, Shinozaki M, Yokoyama T, Matsuda K, Masaki T. Differential diagnosis of dysplasia-associated lesion or mass and coincidental adenoma in ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 1998;41:322-7.
34. Engelsgerd M, Farraye FA, Odze RD. Polypectomy may be adequate treatment for adenoma-like dysplastic lesions in chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1999;117:1288-94.
35. Rubin PH, Friedman S, Harpaz N, Goldstein E, Weiser J, Schiller J, et al. Colonoscopic polypectomy in chronic colitis : conservative management after endoscopic resection of dysplastic polyps. *Gastroenterology* 1999;117:1295-300.
36. Bernstein CN. ALMs versus DALMs in ulcerative colitis : polypectomy or colectomy ? *Gastroenterology* 1999;117:1488-91.
37. Connell WR, Talbot IC, Britto N, Wilkinson KH, Kamm MA, Lennard-Jones JE. Clinicopathological characteristics of colorectal carcinoma complicating ulcerative colitis. *Gut* 1994;35:1419-23.
38. Taylor BA, Pemberton JH, Carpenter HA, Levin KE, Schroeder KW, Welling DR, et al. Dysplasia in chronic ulcerative colitis : implications for colonoscopic surveillance. *Dis Colon Rectum* 1992;35:950-6.
39. Bernstein CN, Shanahan F, Weinstein WM. Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis ? *Lancet* 1994;343:71-4.
40. Connell WR, Lennard-Jones JE, Williams CB, Talbot IC, Price AB, Wilkinson KH. Factors affecting the outcome of endoscopic surveillance for cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994;107:934-44.
41. Ullman TA, Loftus EV Jr, Kakar S, Burgart LJ, Sandborn WJ, Tremaine WJ. The fate of low grade dysplasia in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:922-7.
42. Woolrich AJ, DaSilva MD, Korelitz BI. Surveillance in the routine management of ulcerative colitis : the predictive value of low-grade dysplasia. *Gastroenterology* 1992;103:431-8.
43. Ullman TA, Croog T, Harpaz N, Itzkowitz SH. Unifocal flat low grade dysplasia carries substantial risk of progression to advanced neoplasia in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2002;122:A104 (abstract).
44. Gillen CD, Prior P, Andrews HA, Allan RN. Ulcerative colitis and Crohn's disease : a comparison of the colorectal cancer risk in extensive ulcerative colitis. *Gut* 1994;35:1590-2.
45. Friedman S, Rubin PH, Bodian C, Goldstein E, Harpaz N, Present DH. Screening and surveillance colonoscopy in chronic Crohn's colitis. *Gastroenterology* 2001;120:820-6.
46. 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.
47. Sigel JE, Petras RE, Lashner BA, Fazio VW, Goldblum JR. Intestinal adenocarcinoma in Crohn's disease. A report of 30 cases with a focus on coexisting dysplasia. *Am J Surg Pathol* 1999;23:651-5.
48. Connell WR, Sheffield JP, Kamm MA, Ritchie JK, Hawley PR, Lennard-Jones JE. Lower gastrointestinal malignancy in Crohn's disease. *Gut* 1994;35:347-52.
49. Kilgore SP, Sigel JE, Goldblum JR. Hyperplastic-like mucosal change in Crohn's disease : an unusual form of dysplasia ? *Mod Pathol* 2000;13:797-801.
50. Andersen SN, Lovig T, Clausen EPF, Bakka A, Fausa O, Rognum TO. Villous, hypermucinous mucosa in long standing ulcerative colitis shows high frequency of K-ras mutations. *Gut* 1999;45:686-92.
51. Wong NACS, Harrison DJ. Colorectal neoplasia in ulcerative colitis — recent advances. *Histopathology* 2001;39:221-34.
52. Tomlinson I, Ilyas M, Johnson V, Davies A, Clark G, Talbot I, et al. A comparison of the genetic pathways involved in the pathogenesis of three types of colorectal cancer. *J Pathol* 1998;184:148-52.
53. Yoshida T, Mikami T, Mitomi H, Okayasu I. Diverse p53 alterations in ulcerative colitis-associated low-grade dysplasia : full-length sequencing in microdissected single crypts. *J Pathol* 2003;199:166-75.
54. Noffsinger AE, Belli JM, Miller MA, Fenoglio-Preiser CM. A unique pattern of p53 expression in ulcerative colitis is associated with mutation in the p53 gene. *Histopathology* 2001;39:482-92.
55. Walsh S, Murphy M, Silverman M, Odze R, Antonioli D, Goldman H, et al. p27 expression in inflammatory bowel disease-associated neoplasia. Further evidence of a unique molecular pathogenesis. *Am J Pathol* 1999;155:1511-8.
56. Wong NACS, Mayer NJ, Anderson CE, McKenzie HC, Morris RG, Diebold J, et al. Cyclin D1 and p21/WAF1/CIP1 in ulcerative colitis-related inflammation and epithelial neoplasia : a study of aberrant expression and underlying mechanisms. *Hum Pathol* 2003;34:580-8.
57. Murthy S, Flanagan A, Clearfield H. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease : molecular and clinical features. *Gastroenterol Clin N Am* 2002;31:551-64.
58. Cawkwell L, Sutherland F, Murgatroyd H, Jarvis P, Gray S, Cross D, et al. Defective hMSH2/hMLH1 protein expression is seen infrequently in ulcerative colitis associated colorectal cancers. *Gut* 2000;46:367-9.

59. Fleisher AS, Esteller M, Harpaz N, Leytin A, Rashid A, Xu Y, et al. Microsatellite instability in inflammatory bowel disease-associated neoplastic lesions is associated with hypermethylation and diminished expression of the DNA mismatch repair gene, hMLH1. *Cancer Res* 2000;60:4864-8.
60. Brentnall TA, Crispin DA, Bronner MP, Cherian SP, Hueffed M, Rabinovitch PS, et al. Microsatellite instability in nonneoplastic mucosa from patients with chronic ulcerative colitis. *Cancer Res* 1996;56:1237-40.
61. Noffsinger AE, Belli JM, Fogt F, Fisher J, Goldman H, Fenoglio-Preiser CM. A germline hMSH2 alteration is unrelated to colonic microsatellite instability in patients with ulcerative colitis. *Hum Pathol* 1999;30:8-12.
62. Fogt F, Vortmeyer AO, Goldman H, Giordano TJ, Merino MJ, Zhuang Z. Comparison of genetic alterations in colonic adenoma and ulcerative colitis-associated dysplasia and carcinoma. *Hum Pathol* 1998;29:131-6.
63. Walsh SV, Loda M, Torres CM, Antonioli D, Odze RD. p53 and b catenin expression in chronic ulcerative colitis-associated polypoid dysplasia and sporadic adenomas. *Am J Surg Pathol* 1999;23:963-9.
64. Odze RD, Brown CA, Hartmann CJ, Noffsinger AE, Fogt F. Genetic alterations in chronic ulcerative colitis-associated adenoma-like DALMs are similar to non-colitic sporadic adenomas. *Am J Surg Pathol* 2000;24:1209-16.
65. Karlen P, Young E, Brostrom O, Lofberg R, Tribukait B, Ost K, et al. Sialyl-Tn antigen as a marker of colon cancer risk in ulcerative colitis : relation to dysplasia and DNA aneuploidy. *Gastroenterology* 1998;115: 1395-404.
66. Wong NACS, Mayer NJ, MacKell S, Gilmour HM, Harrison DJ. Immunohistochemical assessment of Ki67 and p53 expression assists the diagnosis and grading of ulcerative colitis-related dysplasia. *Histo-pathology* 2000;37:108-14.
67. Lindberg JO, Stenling RB, Rutegard JN. DNA aneuploidy as a marker of premalignancy in surveillance of patients with ulcerative colitis. *Br J Surg* 1999;86:947-50.
68. Rabinovitch PS, Dziadon S, Brentnall TA, Emond MJ, Crispin DA, Haggitt RC, et al. Pancolonic chromosomal instability precedes dysplasia and cancer in ulcerative colitis. *Cancer Res* 1999;59:5148-53.
69. Chen R, Rabinovitch PS, Crispin DA, Emond MJ, Koprowicz KM, Bronner MP, et al. DNA fingerprinting abnormalities can distinguish ulcerative colitis patients with dysplasia and cancer from those who are dysplasia/cancer-free. *Am J Pathol* 2003;162:665-72.