U.PORTO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Artigo de Revisão Bibliográfica

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

NEOPLASIAS MALIGNAS RELACIONADAS COM A DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

Rita Diogo Torgal Pinto

Orientadora: Dr.ª Marta Salgado Rodrigues

Porto 2014

CONSELHO PEDAGÓGICO
LARGO PROF. ABEL SALAZAR, 2. 4099-003 PORTO
TELEFONE + 351 22 206 22 00
FAX + 351 22 206 22 32
E-mail: conped@icbas.up.pt

Nome: Rita Diogo Torgal Pinto

Neoplasias malignas relacionadas com a Doença Inflamatória Intestinal

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina submetido ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar
Ano letivo 2013/2014

Área: Gastrenterologia
Orientadora: Dr.ª Marta Salgado Rodrigues
Categoria: Assistente Hospitalar de Gastrenterologia e Assistente da Unidade Curricular de Medicina I no ICBAS-UP/CHP
Afiliação: Serviço de Gastrenterologia do Centro Hospitalar do Porto

Agradecimentos

Quero agradecer à Dr.ª Marta Salgado toda a dedicação, empenho, atenção e tempo despendido na orientação deste trabalho.

Resumo

Introdução: As neoplasias malignas relacionadas com a Doença Inflamatória Intestinal são causadas quer pela inflamação crónica quer pela imunossupressão terapêutica e podem ser categorizadas em intestinais e extraintestinais.

Objetivos: O presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica com o propósito de reunir de forma organizada informações sobre a epidemiologia, fatores de risco, diagnóstico, tratamento e seguimento, uma vez que um maior conhecimento nesta área tem consequências importantes na prática clínica.

Desenvolvimento: As neoplasias malignas relacionadas à doença inflamatória intestinal podem ser causadas pela inflamação crónica, como o carcinoma do cólon e do intestino delgado e o colangiocarcinoma (colangite primária esclerosante coexistente), ou serem devidas a imunossupressão crónica e aos efeitos carcinogénicos do tratamento, como as doenças linfoproliferativas, o linfoma primário do intestino delgado, a displasia/neoplasia do colo uterino e neoplasia da pele (melanoma e não melanoma). O tratamento destas neoplasias segue o mesmo protocolo das neoplasias esporádicas. A presença da neoplasia pode agravar a doença inflamatória intestinal e o tratamento desta pode reativar neoplasias latentes ou mesmo causar o seu desenvolvimento. Por isso, poderá ser necessário alterar o esquema terapêutico da doença inflamatória intestinal. Devido à ausência de alterações clínicas ou imagiológicas específicas, estas neoplasias são geralmente diagnosticadas em fase avançada e por isso com prognóstico reservado. A vigilância é o fator mais importante para o diagnóstico precoce e prevenção destas.

Conclusão: A imunossupressão mostrou-se benéfica em reduzir a incidência das neoplasias relacionadas à inflamação crónica, porém poderá aumentar a incidência de outras neoplasias malignas. Apesar de terem ocorrido avanços terapêuticos importantes é necessário realizar mais estudos que relacionem os efeitos do tratamento com o desenvolvimento de neoplasias malignas relacionadas com a doença inflamatória intestinal.

Palavras-chave:

Neoplasia maligna intestinal/extraintestinal, doença inflamatória intestinal, carcinoma do cólon, doença de crohn, colite ulcerosa, carcinoma/linfoma do intestino delgado, colangiocarcinoma, melanoma, não melanoma, doença linfoproliferativa, displasia/neoplasia cervical.

Abstract

Introduction: The malignant neoplasms related with inflammatory bowel disease are caused either due to chronic inflammation or immunosuppression therapy and are categorized in intestinal and extraintestinal.

Objectives: This work has as objective doing a bibliographic research, with the purpose of gather in organized manner information about epidemiology, risk factors, diagnostic, treatment and follow up, since a bigger knowledge in this area has important consequences in clinical practice.

Results: The malignant neoplasms caused by chronic inflammation, such as colon and small bowel carcinoma and cholangiocarcinoma (primary sclerosing cholangitis coexisting), or can be caused by chronic immunosuppression or the carcinogenic effects of the therapeutics, as lymphoproliferative disorders, in which primary small bowel lymphoma, cervix dysplasia/neoplasm, skin cancer (melanoma and non-melanoma). The treatment of these neoplasms follows the same guidelines as sporadic neoplasms. The presence of those neoplasms may exacerbate the inflammatory bowel disease and the treatment may reactivate latent neoplasms or even cause their development. Therefore, it may be necessary to change the therapeutic scheme of the inflammatory bowel disease. Due to absence of specific clinical or imagiologic changes, these neoplasms are diagnosed in advanced phases and therefore with poor prognosis. Close surveillance is the most important factor for early diagnose and prevention of these neoplasms.

Conclusion: The immunosuppression is benefic in reducing the incidence of neoplasms related to inflammation, however it may increase the incidence of other malignant neoplasms. Although occurrence of important therapeutic advances, it is still necessary to do more studies that relate the effects of the treatment in the development of malignant neoplasms related to inflammatory bowel disease.

Key words:

Intestinal/Extraintestinal, malignant neoplasms, Inflammatory Bowel Disease, colon carcinoma, chon's disease, ulcerative colitis, small bowel carcinoma/lymphoma, cholangiocarcinoma, melanoma, non-melanoma, lymphoproliferative disorders, cervix dysplasia/neoplasm.

Índice

Material e Métodos 10

Introdução 10

Neoplasias Intestinais 12

Carcinoma do cólon 12

Intestino Delgado 19

Carcinoma do Intestino Delgado (CID) 19

Linfoma do Intestino Delgado (LID) 22

Extraintestinais 25

Doença Linfoproliferativa 25

Displasia Colo Uterino 27

Neoplasia da Pele 29

Colangiocarcinoma 31

Agentes Quimiopreventivos 35

Aminossalicilatos 35

Imunomoduladores 36

Ácido Ursodesoxicólico 36

Outros 36

Conclusão 38

Referências Bibliográficas 39

Índice de tabelas

Tabela 1- Diferenças entre o CC esporádico e o CC relacionado com a DII 12
Tabela 2- Relação entre a localização da inflamação e o risco de CC 13
Tabela 3- Risco de desenvolver CC na presença de DII e DII-CEP 14
Tabela 4- Fatores de risco e fatores protetores do desenvolvimento de CC.....14
Tabela 5- Estratificação do risco de CC 16
Tabela 6- Diagnóstico de alterações da mucosa através da cromoendoscopia.....16
Tabela 7- Comparação entre CID na DC e o CID de novo 19
Tabela 8- Expressão imuno-histoquímica de citoqueratinas, marcadores intestinais e gástricos no CID esporádico e relacionado a DC 20
Tabela 9- Segmento Anatómico afetado pelo LID-DII 23
Tabela 10- Critérios de Dawson 23
Tabela 11- Fatores de risco DLP 25
Tabela 12- DLP relacionada com as tiopurinas.....26
Tabela 13- Protocolo ginecológico da Sociedade Americana de Cancros em imunossuprimidas 28
Tabela 14-Impacto da terapêutica no risco de neoplasia da pele na DII. 30
Tabela15-Probabilidade de desenvolver colangiocarcinoma na presença CEP concomitantemente com CU, DC ou colite indeterminada 32
Tabela 16- Sensibilidade e especificidade dos métodos diagnóstico de colangiocarcinoma 32
Tabela 17- Ações 5-ASA.....35

Índice de esquemas

Esquema 1-Esquema de tratamento de CID 22
Esquema 2- Protocolo de vigilância, diagnóstico e tratamento de colangiocarcinoma na presença de CEP-DII 34

Índice de Abreviaturas

5-ASA-5-Aminossalicilato

ADN- Ácido Desoxirribonucleico

AAG-Associação Americana de Gastrenterologia

AINES-Anti-inflamatórios não esteróides

ATNF-α- Anti TNF-alfa

AUDC-Ácido Ursodesoxicólico

CA19-9- Antigénio Carbohidrato 19-9

CCB- carcinoma células basais

CCE-carcinoma células escamosas

CC- Carcinoma do cólon

CEP- Colangite Esclerosante Primária

CID- Carcinoma do Intestino Delgado

CO- Contracetivos orais

CU- Colite Ulcerosa

CPRE-Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica

CPRM- Colangiopancreatografia Retrógrada por Ressonância Magnética

DAG-Displasia de Alto Grau

DBG-Displasia de Baixo Grau

DC- Doença de Crohn

DCU-Displasia do Colo Uterino

DII- Doença Inflamatória Intestinal

DLP-Doença Linfoproliferativa

VEB- Vírus Epstein-Bar

EC- Endoscopia por Cápsula

HPV-Papiloma Vírus Humano

LID- Linfoma do Intestino Delgado

LH- Linfoma de Hodgkin

LNH- Linfoma não Hodgkin

LPI-Linfoma Primário Intestinal

LCTH-Linfoma de células T hepatoesplénico

NPNM- Neoplasia da Pele Não Melanoma

PAC- Polipose Adenomatosa do Cólon

PET- Tomografia de Emissão de Positrões

PTCH-Patched Tumor Supressor Gene

RM-Ressonância Magnética

SNC- Sistema Nervoso central

TC-Tomografia computorizada

TGI-Trato gastrointestinal

Material e Métodos

Foi realizada uma pesquisa de revisão bibliográfica na língua inglesa e portuguesa, através da pesquisa na base de dados da pubmed de artigos de revisão, investigação, casos clínicos, entre 2000 e 2014 usando os termos, doença de crohn, colite ulcerosa, carcinoma do cólon, carcinoma do intestino delgado, colangiocarcinoma, melanoma, não melanoma, doença linfoproliferativa, doença inflamatória intestinal, neoplasia maligna, imunossupressão e quimioprevenção.

Introdução

A Doença Inflamatória Intestinal (DII) representa um grupo de patologias intestinais inflamatórias crónicas idiopáticas. O termo engloba a doença de Crohn (DC) e a colite ulcerosa (CU). A incidência e a prevalência na Europa oscila entre 1,5-20,3/8,3-214 e 0,7-9,8/21-243 casos por 100.000 habitantes/ano, para a DC e CU, respectivamente.

A incidência da DII e das neoplasias malignas relacionadas à DII está a aumentar por todo o mundo, e os pacientes com DII têm risco aumentado de desenvolver neoplasias intestinais e extraintestinais,[1] quer devido à inflamação crónica quer à imunossupressão induzida por fármacos.[23] A relação entre a inflamação e as neoplasias está bem documentada no trato gastrointestinal (TGI).[4]

As neoplasias malignas intestinais relacionadas com a DII são o carcinoma do cólon (CC) e o carcinoma e linfoma do intestino delgado (CID e LID, respetivamente). A doença linfoproliferativa (DLP), o cancro da pele (melanoma e não melanoma), a displasia/neoplasia do colo uterino e o colangiocarcinoma em pacientes onde coexiste a DII e a colangite esclerosante primária (CEP) são as principais neoplasias extraintestinais relacionadas com a DII.

Nas neoplasias intestinais, o risco de carcinogénese está relacionado com a severidade, a extensão e a duração da doença.[5] Além disso, o diagnóstico de displasia/neoplasia nestas patologias pode ser adiado devido à semelhança destas com as características da doença de base e por isso, quando detetado ser de mau prognóstico bem como de sobrevivência reduzida.[6]

O uso de imunomoduladores aumentou o risco de neoplasias e de infeções oportunistas nos pacientes com DII. Sabe-se que o tratamento imunomodulador pode desencadear neoplasias, reativar neoplasias latentes ou torná-las mais agressivas, por isso o diagnóstico de neoplasias leva mudanças terapêuticas da patologia de base.[1] Por outro lado, o tratamento com imunossupressores pode reduzir o risco de neoplasias relacionadas com a inflamação.[7] Por isso, os efeitos terapêuticos destes agentes devem ser contrabalançados contra os potenciais riscos.[8]

A maioria dos dados relativos ao risco de desenvolver neoplasias malignas relacionadas com a DII provêm da CU, desta forma os protocolos de vigilância e de tratamento da DC são frequentemente modelados pelos paradigmas da CU.[9] De ressalvar que as neoplasias malignas relacionadas às 2 entidades da DII são diferentes, o que poderá influenciar os protocolos de vigilância e tratamento.[9]

Nos últimos anos surgiram novos dados científicos sobre esta temática e uma preocupação acrescida com o risco de desenvolvimento de neoplasia nestes doentes.

Esta dissertação tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica com o propósito de reunir de forma organizada informações sobre a epidemiologia, fatores de risco, diagnóstico, tratamento e follow up, uma vez que um maior conhecimento nesta área tem consequências importantes na prática clínica.

Neoplasias Intestinais

Carcinoma do cólon

Epidemiologia

A DII está associada a um risco aumentado de carcinoma do cólon (CC), sendo que estes pacientes contribuem para 1-2% do total de CC.[410] Apesar disso, a DII com envolvimento do cólon é a 3º condição de maior risco para CC.[11] O CC foi documentado como causa de morte superior a 15% na DII. O risco relativo de desenvolver CC nos pacientes com DC é de 2,64 (1,69-4,12;IC 95%) e nos pacientes com CU 2,75 (1,91-3,97;IC 95%).[12]A taxa global de CC é ligeiramente superior na CU do que na DC provavelmente devido à inflamação anatomicamente contínua.[913] De acordo com a Sociedade Britânica de Gastrenterologia os pacientes com DC têm um risco semelhante aos pacientes com CU para a mesma extensão e duração de envolvimento do cólon (13%).[414] A tabela 1 refere-se as principais diferenças entre o CC esporádico e o CC-DII.

Tabela 1- Diferenças entre o CC esporádico e o CC relacionado com a DII[1115]

	CC-DII	CC-esporádico
• **Localização** • **Neoplasia síncrona** • **Idade de apresentação**	• Proximal • Múltiplas neoplasias síncronas • 50-52	• Distal • Focal • 65-67

Um estudo holandês concluiu que há uma diminuição da taxa de incidência de CC na DII desde 1980,[13] um resultado provável de um melhor controlo da inflamação e do uso mais abrangente dos aminossalicilatos,[16] da implementação de programas de vigilância, o que levou a um diagnóstico e tratamento precoce.[9]

Fatores de risco

Fatores associados a um risco aumentado de CC são a duração e extensão da colite (importante fator de risco), severidade e persistência da inflamação, idade jovem ao diagnóstico, história familiar de CC, CEP coexistente e a presença de displasia. Por outro lado, o tratamento cirúrgico, vigilância e quimioprevenção poderão reduzir o risco.

O risco de carcinogénese está relacionado com a severidade, a extensão e a duração da doença.[5] A maior severidade da doença pode não significar menor intervalo entre DII e CC, uma vez que estes pacientes geralmente são diagnosticados e tratados mais cedo.[13]

Pacientes com CU de longa duração apresentam risco aumentado de CC em comparação com a população geral, Lakato´s determinou um risco cumulativo de 0,6%, 5,4% e de 7,5% após 10, 20 e 30 anos, respetivamente. O desenvolvimento de CC relacionado com a DII é raro 8 anos antes do desenvolvimento de sintomas, altura em que se inicia a vigilância, contudo ocorre em 17-22% dos pacientes.[17]

A idade jovem de diagnóstico (20-25 anos) de CU está associada a um risco aumentado de CC.[18]

Para a DC, os dados existentes atualmente são controversos, sendo que alguns estudos sugerem que o CC se pode desenvolver mesmo na DC diagnosticada em idades mais avançadas.[19] Este facto pode ser explicado pela duração da doença e não apenas pela idade como fator de risco independente.

O risco de desenvolver CC é elevado na colite extensa, intermédio na colite esquerda e reduzido na proctite, sendo este semelhante ao da população geral (tabela 2).[18]

Tabela 2- Relação entre a localização da inflamação e o risco de CC

Risco	Taxa de incidência standardizada	Localização
• **Reduzido**	• 1,7	• Proctite
• **Intermédio**	• 2,1	• Colite esquerda
• **Elevado**	• 5,6	• Colite extensa

Sabe-se que a inflamação promove a carcinogénese tanto de forma extrínseca (DII) como de forma intrínseca.[5] Rutter´s encontrou uma correlação significativa entre a inflamação detetada na colonoscopia e na histologia e o risco de desenvolver CC.

Os pólipos pós-inflamatórios desenvolvem-se durante a fase de cicatrização da inflamação severa e a sua presença está associada a um risco aumentado de CC.[20]

A CEP é uma doença inflamatória crónica do fígado e das vias biliares e é um fator de risco para colangiocarcinoma e para CC.

O risco de desenvolver CC na CEP-CU está 4 vezes aumentado em relação a população geral e a presença de CEP-DC também cursa com risco aumentado. Evidências recentes sugerem que nestes pacientes, o risco de CC é mais comum no cólon direito e que este se mantém elevado mesmo após transplante hepático.[21]

A presença concomitante de DII-CEP aumenta o risco de desenvolver CC[1222] (tabela 3) e este é detetado mais precocemente,[2324] sobretudo se doença for diagnosticada em idade mais jovem, com mais de 10 anos de duração (12-14 anos) e com envolvimento extenso do colón.[2425]

Tabela 3- Risco de desenvolver CC na presença de DII e DII-CEP[24]

Anos após diagnóstico	CU (%)	DC (%)	DII-CEP (%)
• **10**	• 2	• 2,9	• 14
• **20**	• 2,5-5,4	• 5,6	• 31
• **30**	• 18	• 8,3	• -

Contudo a severidade e a duração da CEP não parece estar significativamente associada ao risco aumentado de CC.[22] O risco conferido pela coexistência DII-CEP pode dever-se ao diagnóstico tardio de DII, à susceptibilidade genética compartilhada entre a CEP e o CC e ao efeito de um conteúdo biliar alterado. Um estudo sueco concluiu que o CC na DII parece ser o resultado da doença em detrimento da predisposição genética.[4]

A DII associada a CEP tem um comportamento distinto, apresentando uma maior incidência de reto não afetado, ileíte por contracorrente, colite extensa, displasia e neoplasia do cólon.[22]

A DC na presença de CEP apresenta um envolvimento do cólon distinto, como a ausência das características da DC, incluindo a doença perianal, estenoses ou fístulas.[26]

A história familiar de CC relacionada com a DII está associada a um aumento do risco de 2-3 vezes.[27]

Ao contrário do CC esporádico, não foram encontradas diferenças entre caucasianos e afroamericanos o que pode ser explicada por fatores genéticos e moleculares. A doença estenosante (5%) apresenta maior risco de desenvolver CC do que a infiltrante e penetrante (0%).[28]

A tabela 4 apresenta um resumo dos fatores de risco e dos fatores protetores do desenvolvimento de CC.

Tabela 4- Fatores de risco e fatores protetores do desenvolvimento de CC[11]

Fatores de Risco	Fatores Protetores
• Inflamação ativa	• AUDC (ácido ursodesoxicólico)
• CEP	• Ácido fólico
• História familiar de CC	• Adesão ao tratamento
• Aumento da extensão da inflamação	• Adesão ao protocolo de vigilância

A progressão DII-CC é semelhante ao CC esporádico, contudo a frequência de mutações é diversa e estas ocorrem antes do desenvolvimento de displasia definida histologicamente.[11]

As neoplasias associadas à inflamação crónica são caracterizadas pela perda da regulação do crescimento, resultando em mutações genéticas e alterações epigenéticas (padrões de metilação das histonas e ADN) de genes reguladores relacionados com as neoplasias.[5] Muitas vias têm um papel importante, incluindo a produção de espécies reativas de oxigénio, citocinas e a expressão de quimiocinas pelas células imunes, o que aumenta o risco de carcinogénese pela ativação de oncogenes ou pela inativação de genes supressores tumorais. As citocinas que apresentam papel mais importante na inflamação são o TNF-α, IL-1 e IL-6.[5]

A capacidade de monitorizar as alterações temporais e quantitativas, clinica e laboratorialmente permite desenvolver novas técnicas diagnósticas e avanços terapêuticos. A metilação é um biomarcador de displasia que poderá ser útil.[5]

Diagnóstico, Vigilância e Prevenção

Os programas de vigilância têm como base o seguimento regular com anamnese pessoal e familiar (história familiar de CC), resultados laboratoriais, tratamento e colonoscopias periódicas.

As queixas ao diagnóstico são semelhantes às causadas pela exacerbação da patologia de base. Apesar das novas técnicas endoscópicas, a colonoscopia de vigilância é considerada o *gold standard* para o diagnóstico precoce de alterações displásicas[4] de forma a prevenir a progressão para neoplasia, evitar a colectomia profilática desnecessária[11] e reduzir a morbilidade e mortalidade devido a CC-DII. Estima-se que este programa evite a perda de 1,2-5 anos de vida em pacientes com CU, enquanto que na população geral corresponde a apenas 1,2-4 meses.[29] Contudo este programa de vigilância apresenta limitações e dificuldades no diagnóstico e seguimento da progressão de lesões pré-malignas.[11]

As sociedades, americana e europeia de DII bem como a Associação Americana de Gastrenterologia recomendam a realização de colonoscopia 8 anos após o início dos sintomas de colite para avaliar a extensão da doença, de preferência durante a remissão. Contudo a vigilância não deve ser adiada na colite ativa, uma vez que estes pacientes apresentam um maior risco de desenvolver neoplasia. O intervalo entre a realização de colonoscopias de vigilância é definido com base na estratificação do risco. Pacientes com risco elevado devem realizar colonoscopia de vigilância anualmente, enquanto que os de risco intermédio devem realizar colonoscopia entre 2-3 anos. Os pacientes com risco reduzido, devem realizar a colonoscopia de vigilância a cada 5 anos. Os fatores que permitem a estratificação do risco encontram-se na tabela 5.

Tabela 5- Estratificação do risco de CC

Risco elevado	• Estenose ou displasia detectada nos últimos 5 anos, CEP (mesmo após transplante hepático), colite extensa com inflamação ativa severa, história familiar de CC em familiares de 1ª grau com menos de 50 anos.
Risco intermédio	• Colite extensa com inflamação ativa, leve ou moderada, pólipos pós-inflamatórios ou história familiar de CC em familiares de 1º grau com 50 anos ou mais.
Risco reduzido	• Colite extensa na ausência de qualquer outro fator de risco.

Durante a colonoscopia de vigilância deve ser realizada a cromoendoscopia com biópsias alvo das lesões identificadas, uma vez que estas aumentam a taxa de deteção de neoplasia em relação as biópsias-aleatórias[11] e consequentemente reduzem o número de biópsias analisadas. A cromoendoscopia usa corantes biocompatíveis (azul de metileno) ou agentes contrastantes (índigo-carmim)[30] que melhoram a visualização de alterações subtis da mucosa sugestivas de neoplasia, não visíveis com a luz branca da endoscopia padrão (tabela 6). Além disso, permite a distinção de alterações neoplásicas das não neoplásicas com base na arquitectura das criptas da mucosa.

Tabela 6- Diagnóstico de alterações da mucosa através da cromoendoscopia

Corante	Absorvido	Coloração
• **Índigo-carmim**	• Não	• Irregularidades da mucosa
• **Azul de metileno**	• Sim	• Epitélio absortivo normal

Na impossibilidade de realizar cromoendoscopia, devem ser realizadas biopsias aleatórias (4 a cada 10 cm), com amostras de zonas suspeitas. Em particular para a CU, devem ser realizadas 4 biópsias por quadrante a cada 5 cm no sigmóide e no recto, devido à elevada frequência de CC nesta zona.

Atualmente as lesões caracterizam-se como endoscopicamente visíveis ou não visíveis. Esta definição tem por base o facto de a maioria das lesões ser visível endoscopicamente.[12]

O equipamento endoscópico de alta resolução, uma preparação intestinal adequada e uma inspecção meticulosa durante a retirada lenta do colonoscópio, permite uma optimização da detecção de CC.[3132]A sensibilidade e especificidade da colonoscopia padrão por lesão é de 61,3% e 76,1%.[30]

A utilidade deste método no *screening* e vigilância da colite de Crohn não está bem documentado,[14] uma vez que não existem evidências que comprovem que a colonoscopia de vigilância prolongue a sobrevivência.[1416] Contudo, a vigilância diminui o risco de morte por CC relacionado com colite de Crohn.[14] Mesmo na CU a vigilância por colonoscopia pode não melhorar a sobrevivência, mas pode permitir a deteção de neoplasias em estadios menos avançados.[6]

Na impossibilidade de realizar colonoscopia (devido a estenoses), é aconselhado realizar tomografia computorizada (TC) ou colonografia virtual. À medida que a duração da doença aumenta o intervalo de vigilância deve ser diminuído para uma vez ao ano. Os pacientes com proctosigmoidite devem seguir o protocolo do CC esporádico.

Estudos comprovam que a cromoendoscopia de magnificação aumenta a taxa de deteção de lesões displásicas em 3,0-4,5 vezes.[11]

A endomicroscopia permite a histologia *in vivo* durante a colonoscopia. As biópsias-alvo por endomicroscopia aumentam o campo diagnóstico de neoplasia intraepitelial 2,5 vezes em relação às biópsias guiadas por cromoendoscopia.[30] As limitações desta técnica são a variabilidade entre observadores na interpretação histológica *in vivo*[11] e o facto de não visualizarem toda a mucosa colónica, por isso esta técnica não pode ser amplamente recomendada.

A endomicroscopia é superior à cromoendoscopia na deteção de neoplasia intraepitelial, sendo esta superior à colonoscopia padrão.[30]

O uso de *narrow band image*, uma tecnologia de fibra ótica que melhora a visibilidade dos vasos e da arquitetura das criptas, tal como a autofluorescência não melhora a acurácia diagnóstica quando comparada com a colonoscopia convencional, portanto não está indicada na vigilância.[12]

Estão a ser desenvolvidos métodos não invasivos complementares, técnicas moleculares e biomarcadores que poderão predizer o desenvolvimento de displasia/neoplasia.[6] A análise ao ADN (ácido desoxirribonucleico) fecal está a ser estudado como método de rastreio para a população geral e que poderá ser aplicado na vigilância de DII.

Tratamento

A presença de uma lesão com displasia deve ser completamente ressecada endoscopicamente, independentemente do grau e da localização da displasia. Recomenda-se a vigilância por cromoendoscopia da restante mucosa, após 3 meses até voltar ao programa de vigilância anual, uma vez que metade dos pacientes desenvolverá lesões. Se não for possível realizar resseção endoscópica ou se a displasia for encontrada na mucosa plana adjacente, deve ser realizada a proctocolectomia, devido ao risco elevado de CC.[33] De ressalvar que a presença de displasia deve ser confirmada por um patologista gastrointestinal experiente.

Na presença de displasia de qualquer grau na ausência de lesão visível, detetada através de biopsia aleatória, é recomendada a realização de cromoendoscopia, de forma a detetar se existe uma lesão bem circunscrita ou uma neoplasia síncrona. Na presença de displasia de alto grau (DAG)/adenocarcinoma na ausência de lesão visível endoscopicamente é indicada a realização de protocolectomia.[34] Nestes pacientes a anastomose em bolsa íleo-anal é considerada segura e eficaz.[23]

Metanálises mais recentes determinam um risco de progressão DAG/neoplasia inferior a 9 vezes,[12] por isso sugere-se expor o caso a uma equipa multidisciplinar nos pacientes que aderirem estritamente ao programa de vigilância,[2935] com cromoendoscopia colonoscópica de repetição e realização de biopsias aleatórias extensas por um período de 3 meses.

Prognóstico

Estes pacientes apresentam uma mortalidade 2 vezes maior em relação a população geral, não apresentando diferenças substanciais entre a DC e a CU, exceto para a DC onde o CC é diagnosticado em estadio mais avançado. Na DII, a neoplasia geralmente só é detetada durante a cirurgia.

Apesar de o consenso geral ser o do aumento do risco de CC relacionado com a DII e da diminuição da taxa de mortalidade por CC, ainda existe controvérsia. Dados de um estudo recente realizado por Peyrin-Biroulet apresentam uma tendência para o aumento da taxa de mortalidade. O estadio ao diagnóstico é semelhante ao da população geral.

O prognóstico é mais reservado em pacientes com DII, sendo pior para a DC, independentemente do estadio ao diagnóstico,[36] este facto deve-se provavelmente à presença de lesões não identificadas e não a maior agressividade biológica.[37] Averboukh *et al.'s* concluiu que os pacientes com DC têm uma taxa de sobrevivência a 5 anos de 37% e os pacientes com CU têm uma taxa de sobrevivência a 5 anos de 61%,[9] taxas semelhantes aos CC não DII. O

tratamento com imunossupressores tem um efeito negativo na sobrevivência geral e na sobrevivência livre de doença.[1]

O sexo masculino e a idade jovem são fatores de mau prognóstico.

Intestino Delgado

Dos 4 tipos histológicos principais, o adenocarcinoma primário representa 40% das neoplasias do ID, seguido dos tumores carcinóides (36%), linfomas e sarcoma.

Carcinoma do Intestino Delgado (CID)

Epidemiologia

O CID representa 1-5% de todas as neoplasias do TGI.[38] As neoplasias do ID relacionados com a DC são raras,[39] contudo apresentam uma incidência de 3,4-66,7 vezes superior à da população geral, conferindo um risco 20-40 vezes maior.[38] O risco cumulativo é de 0,2% aos 10 anos e de 2,2% aos 25 anos.[40]

O CID é histologicamente semelhante ao CC e pensa-se que também se desenvolve a partir da sequência inflamação-displasia-neoplasia,[239] sendo assim, a neoplasia apenas acomete o segmento com DC.[40] Contudo apresenta diferente perfil imuno-histoquímico, células em anel de sinete ao exame histológico e expressa mucinas gástricas de forma aberrante.[39] A tabela 7 apresenta características diferenciadoras do CID-DC em relação ao CID de novo.

Tabela 7- Comparação entre CID na DC e o CID de novo[41]

	CID-DC	**CID de novo**
• **Idade média ao diagnóstico (anos)**	• 48	• 65
• **Género**	• Maculino>Feminino	• Maculino=Feminino
• **Duração da DC antes do diagnóstico de CID**	• 15	• -
• **Diagnóstico pré-operatório (%)**	• 3,1-13,8	• 50
• **Localização**	• Íleo	• Jejuno /Íleo
• **Estadio IV ao diagnóstico (%)**	• 30-35	• Até 42,5
• **Células em anel de sinete (%)**	• Até 35	• -

Dados referentes às alterações genéticas do CID-DC são escassos, mas estudos indicam que 50% apresentam mutação K-RAS e geralmente têm baixo nível de metilação. A mutação K-RAS ocorre mais precocemente do que no CID-esporádico e a mutação no gene PAC (polipose adenomatosa do cólon) é incomum nestes doentes, o que sugere diferentes vias de patogénese entre o CID e o CC.[42] A tabela 8 apresenta as características imunohistoquímicas diferenciadoras de carcinoma esporádico do CID-DC

Tabela 8- Expressão imuno-histoquímica de citoqueratinas, marcadores intestinais e gástricos no CID esporádico e relacionado a DC[39]

	Carcinoma Esporádico	Carcinoma-DC
• **Citoqueratinas**		
• **CK7**	• -	• +
• **CK20**	• ++	• +
• **Marcadores intestinais**		
• **CDX2**	• +	• -
• **MUC2**	• +	• -
• **Marcadores gástricos**		
• **MUC5AC**	• -	• +
• **MUC6**	• -	• +

Fatores de risco

O CID-DC é diagnosticado comumente aos 48 anos, o sexo masculino é o mais afetado (rr 2,8 vs 2,1), o íleo é o segmento anatómico mais comum (63,6% vs jejuno 18,2%) e a doença de longa duração (15 anos) é o fator de risco mais importante.[628] A inflamação crónica estimula a libertação de citocinas que interagem com a superfície celular e com genes alvo, o que promove a carcinogénese,[43] sendo por este motivo considerado como fator de risco.

A presença de estenoses/doença infiltrativa,[28] fístulas, a ansa de *bypass* (possível presença de lesão pré-maligna não identificável), o uso de corticoesteróides, tiopurinas e ATNF-α (Anti TNF-alfa) e a exposição ocupacional a compostos aromáticos halogenados com aminas afilácticas, tabagismo, asbestos e solventes estão provavelmente associados ao aumento de risco CID-DC.[4445] Pelo contrário, a exposição prolongada a salicilatos (DC ileal) e a resseção profiláctica na presença de displasia do ID são considerados fatores protetores.

Diagnóstico

O diagnóstico pode ser concomitante ao diagnóstico de DC ou na DC de longa duração e esta neoplasia pode apresenta-se com sintomas que mimetizam uma crise de DC,[3846] como a ocorrência de síndrome suboclusivo/oclusivo ou de hemorragia que não melhoram com a terapia médica.[38] Uma vez que o CID geralmente apresenta um curso insidioso, a longa história de repetidas internações pode levar a suspeita deste. Nalguns casos, sintomas de CID podem revelar uma DC não diagnosticada paucisintomática.[2]

A maioria dos diagnósticos é realizado no pós-operatório, após ressecção cirúrgica do segmento obstruído, comumente na zona da estenose, sendo que 30-35% dos pacientes apresenta doença metastática e 55% apresentam gânglios positivos no momento diagnóstico.[47]

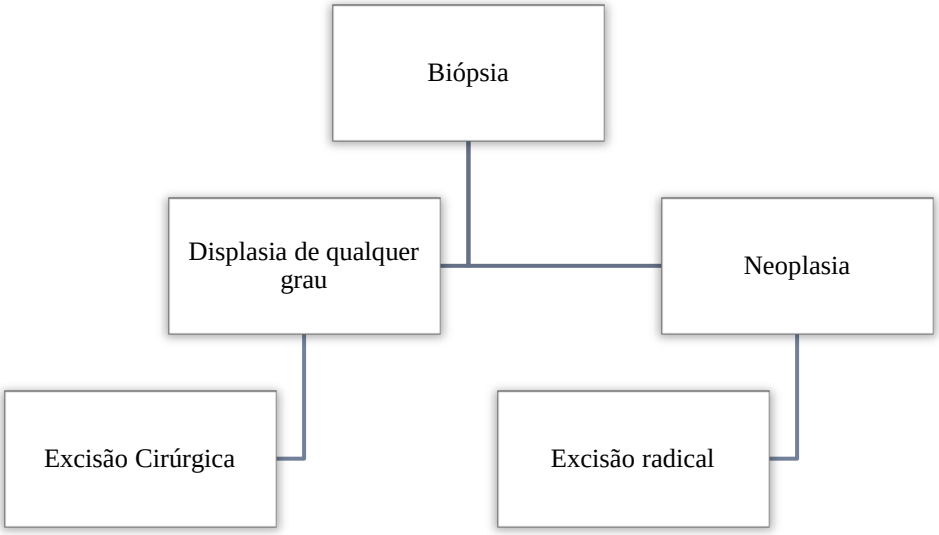
O diagnóstico imagiológico é difícil devido às semelhanças entre as características da DC e o CID-DC. A radiografia baritada, EC- endoscopia por cápsula, TC e a RM- ressonância magnética, localizam as alterações contudo não permitem a obtenção de biópsias, essenciais para o diagnóstico.[48]

A vigilância endoscópica da totalidade da mucosa inflamada permite a obtenção de amostras para biópsia. Para lesões distais é recomendada a ileocolonoscopia enquanto que para lesões proximais deve ser realizada enteroscopia assistida por balão.[49] A enteroscopia intra-operatória permite o exame histológico e pode ser realizada para aceder a áreas do intestino inacessíveis à endoscopia convencional, quando existe um alto nível de suspeita de CID.[50] Também se deve considerar considerar a laparotomia como método diagnóstico e terapêutico quando existe um alto nível de suspeita de CID ou os métodos imagiológicos não permitem o diagnóstico.

Tratamento

Uma vez que é um tumor raro e o número de pacientes a ressecar para prevenir CID é elevado, a ressecção profilática (excisão cirúrgica com margens) do ID apenas deverá ser recomendada na presença de displasia. Foi detectada uma associação de CID síncrono com displasia, o que reforça a teoria inflamação-displasia-neoplasia. Na presença de neoplasia é recomendada a excisão radical (esquema 1).[47]

O protocolo de tratamento do CID-DC não difere do CID esporádico.



Esquema 1-Esquema de tratamento de CID

Prognóstico

O CID geralmente é diagnosticado em fase avançada devido à ausência de sintomatologia específica, dificuldade em diferencia-lo das características da doença de base e à dificuldade de realizar exames de *screening* do ID.

É uma neoplasia agressiva com mau prognóstico, sendo a sobrevida de 26% aos 5 anos.[39] A taxa de mortalidade dos primeiros dois anos varia entre 30-60% (dependendo do estadio da neoplasia),[38] e na presença de metástases é inferior a 5%. Outros fatores de prognóstico baseiam-se nas margens cirúrgicas positivas, má diferenciação histológica, invasão profunda, gânglios linfáticos positivos e disseminação extranodal.[51]

Linfoma do Intestino Delgado (LID)

O TGI é o local extranodal mais comum (5-20%) de linfomas e 20-30% das neoplasias do intestino delgado são linfomas primários, sendo LNH o principal. No entanto, o LID é uma neoplasia rara, constituindo 1-4% das neoplasias GI.[52]

Fatores de risco

A atividade inflamatória, o uso de imunossupressores e de biológicos conferem um risco aumentado de LID-DC. É difícil diferenciar o risco devido à severidade da doença do risco relacionado com os efeitos adversos da imunossupressão.[53]

Ainda existe controvérsia em relação a relação entre DC-LID. O risco calculado em centros terciários é de 0,03% por pessoa por ano, sendo 4 vezes superior ao da população geral.[53] Existe

uma associação positiva entre o desenvolvimento de linfoma em segmentos intestinais e infeção por VEB (Vírus Epstein Bar).[5455]

Diagnóstico

O LID-DC tem origem em segmentos cronicamente inflamados,[2] sendo o segmento ileocecal o local mais comumente afectado (tabela 9),[52] o que reflete a normal distribuição de células linfóides nestas regiões anatómicas. Por este motivo, a sequência inflamação-displasia-neoplasia pode estar envolvida na carcinogénese dos LID.[2]

Tabela 9- Segmento Anatómico afetado pelo LID-DII

Segmento	Percentagem (%)
• Íleo	• 60-65
• Jejuno	• 20-25
• Duodeno	• 6-8
• Outros	• 8-9

O tipo histológico mais comum é o linfoma de células B grandes e difusas (90%) e os menos comuns são o linfoma de células T e o linfoma hodgkin (LH). Os subtipos histológicos são o linfoma das células do manto no íleo terminal e jejuno, enteropatia associada ao linfoma de células T no jejuno, linfoma folicular no duodeno e linfoma MALT (tecido linfóide associado à mucosa).

A tabela 10 apresenta os critérios de Dawson, usados para caracterizar o LPI (linfoma primário intestinal).[52]

Tabela 10- Critérios de Dawson

Critérios de Dawson
• Ausência de linfadenopatia periférica;
• Ausência de gânglios aumentados no mediastino;
• Contagem total e diferencial de leucócitos brancos normal;
• Predominância de lesão no intestino;
• Presença de gânglios apenas na proximidade da laparotomia;
• Não envolvimento linfomatoso do fígado nem do baço;

O LID afeta principalmente indivíduos do sexo masculino. A idade de apresentação da neoplasia varia com o tipo histológico do tumor.

A sintomatologia mimetiza o agravamento da DC,[53] com dor abdominal em cólica, náuseas, vómitos, perda de peso, sintomas obstrutivos, perfuração, hemorragia, diarreia e presença de massa palpável.

As características imagiológicas são inespecíficas, com gânglios linfáticos volumosos e a manutenção do plano de gordura. A análise histopatológica é necessária para o diagnóstico, uma vez que os subtipos patológicos não se correlacionam com as características imagiológicas.

A anamnese e o exame físico são suficientes para sugerir o diagnóstico, sendo por isso necessários poucos exames laboratoriais (hemograma total, função hepática e renal, desidrogenase lática, glicemia, acido úrico, potássio, cálcio e fósforo, beta 2 microglobulina).[52]

O estudo baritado e a TC permitem localizar e avaliar as características das lesões enquanto que a enteroscopia assistida por balão duplo permite a obtenção de biópsias e a realização de procedimentos terapêuticos. O diagnóstico pode ser confirmado através da exploração cirúrgica com resseção do segmento afetado.[52]

Tratamento e Estadiamento

A estratégia de tratamento depende das características clínicas, da idade do doente, do subtipo histológico e do estadiamento. A ressecção endoscópica/cirúrgica/laparoscópica do LPI é indicada tanto para a obtenção do diagnóstico, tratamento e prognóstico. Existe um protocolo de tratamento com radioterapia pós-operatória e quimioterapia não específico LID-DC.

O estadiamento do LH através do sistema Ann Arbor modificado é relevante para o prognóstico. O sistema de estadiamento de Paris diferencia as manifestações de linfoma distante, dependendo do órgão acometido e apresenta subdivisões com base no envolvimento de gânglios linfáticos. Para o estadiamento destas neoplasias é necessário TC toraco-abdomino-pélvico, RM e marcadores moleculares.

Vigilância

É recomendada a repetição dos exames laboratoriais de forma a comparar os valores e avaliar a regressão do LID. Poderá ser necessário realizar biópsias de seguimento em situações atípicas. Poderão ser recomendados estudos nucleares e Tomografia por Emissão de Positrões (PET) para avaliar a recorrência.[52]

Extraintestinais

Doença Linfoproliferativa

As doenças linfoproliferativas (DLP) resultam da proliferação clonal de linfócitos B, T e *Natural Killer.* A imunossupressão e a inflamação local e sistémica contribuem para o risco aumentado de desenvolver DLP que atinge locais extranodais, como o TGI e o SNC.

Epidemiologia e fatores de risco

Os linfomas que se desenvolvem na DII são heterogéneos e podem ser divididos em LNH (90%) e LH (10%).[56] Apenas uma percentagem destas neoplasias pode ser atribuída aos agentes imunossupressores e o efeito poderá ser reversível após descontinuação do tratamento.[54] Entre os pacientes DC-DLP existe um risco aumentado de a DLP afetar o TGI, variando de 27-65% dependendo se é um estudo de base populacional ou realizado em centros terciários.[54]

É um tumor raro que afeta principalmente jovens (<35 anos) do sexo masculino e tem alta taxa de mortalidade.[57]

De ressalvar que o risco é ligeiramente maior na DII, devido ao uso de imunossupressores e apenas nalgumas subpopulações.

Tabela 11- Fatores de risco DLP[5658]

Fatores de risco
• Duração da doença- fator de risco independente; • Inflamação crónica local e sistémica (activação imune); • Uso de imunossupressores por longos períodos de tempo; • Susceptilibidade genética; • Fator de risco independente, relacionado com a severidade da doença; • Linfogénese; • Infeção por VEB-provável fator de risco.

A inflamação local e sistémica são fatores de risco para DLP e a doença geralmente desenvolve-se no órgão onde ocorre a reacção auto-imune. A infeção por VEB como fator de risco para DLP contínua controversa (tabela 11).[56]

Os imunossupressores são o principal fator de risco de linfogénese. As tiopurinas, além do efeito imunossupressor, exercem um efeito pro-carcinogénico direto, conferindo um risco de DLP 3-5 vezes superior,[59] que aumenta com a idade e com a duração da doença. Existem 3 subtipos de DLP relacionadas com o uso de tiopurinas, a DLP devido à proliferação de linfócitos cronicamente infetados com VEB, pós-mononucleose e linfoma de células T hepatoesplénico

(LCTH). A tabela 12 apresenta as características dos subtipos de DLP relacionadas com o uso de tiopurinas.

Tabela 12-DLP relacionada com as tiopurinas

Subtipo de DLP	Características
• Proliferação de linfócitos T cronicamente infectados por VEB	• Maioria dos casos observados • Papel major da imunossupressão
• Pós-mononucleose	• Risco elevado conferido pelo uso de tiopurinas em doentes jovens (<35 anos) do sexo masculino seronegativos para VEB. • Evitar as tiopurinas nesta subpopulação, recomendar monoterapia de anti-TNF-α
• LCTH	• Infrequente; Não relacionado com VEB • Risco elevado/clinicamente relevante na subpopulação de homens jovens (<35 anos) em terapia combinada (tiopurinas com anti-TNF-α)) durante mais de 2 anos • Rápidamente fatal

O risco de DLP relacionadas com os biológicos (metotrexato e ATNF-α) não está bem estudado nesta população, contudo este risco parece ser reduzido.

Diagnóstico

A presença de sintomas constitutivos, adenopatia, hepatoesplenomegalia e alterações no hemograma deve levar a suspeita de DLP nos imunossuprimidos. Os métodos diagnósticos das DLP não diferem na presença de DII.

Na suspeita da DLP relacionada com o VEB, deve ser mensurada a carga viríca (> 1000 cópias de VEB; 500 nanogramas de ADN, representam risco aumentado) de VEB de forma seriada, como marcador de recorrência de DLP ou como marcador do estadio pré-linfoma (não é factível na pratica clínica).[7] Durante as crises de DII, ocorrem aumentos da carga vírica de VEB que retornam ao normal independentemente do tratamento com imunossupressores, o que torna a interpretação destes valores complexo.[58]

Prevenção, Tratamento e Prognóstico

Teoricamente as DLP induzidas por tiopurinas podem ser prevenidas pela interrupção dos imunossupressores. A monitorização da carga vírica de VEB ajuda a reconhecer um estadio pré-linfoma, contudo o valor limite de carga vírica ainda não foi definido.

Nos pacientes <35 anos VEB-negativos é aconselhável o uso de ATNF-α em detrimento das tiopurinas.[7] Estes pacientes devem evitar o co-tratamento de ATNF-α com tiopurinas durante mais de 2 anos, de forma a diminuir o risco de desenvolver LTHCT.[54] Por isso, aconselha-se a serologia VEB antes de iniciar os imunossupressores. Nos homens jovens seronegativos, as tiopurinas devem ser evitadas.

Quando pacientes imunodeprimidos se tornam VEB positivos deve ser iniciada a terapia com ganciclovir imediatamente.[60] Contudo a profilaxia de VEB não é praticável uma vez que o risco de DLP não justifica a profilaxia.[58]

Nos imunossuprimidos a DLP apresenta incidência alta, prognóstico grave e por vezes rapidamente fatal. De forma geral, existe um risco ligeiramente aumentado de malignidades hematológicas, mas o risco é contrabalançado pelo benefício do tratamento (com tiopurinas).[54]

Não existe um protocolo de tratamento específico das DLP-DII. A interrupção dos imunossupressores pode levar a regressão da DLP.

Displasia Colo Uterino

A infeção pelo papiloma vírus humano (HPV) de alto risco (16, 18) é um fator necessário para o desenvolvimento da neoplasia do colo uterino, sendo a 2ª neoplasia mais comum nas mulheres.[61]

Sabe-se que o HPV de alto risco causa 25% da DBG (displasia de baixo grau), mais de 50% da DAG e mais de 70% do carcinoma de células escamosas e adenocarcinoma.[62]

Fatores de risco

A infeção por HPV, o tabagismo ativo e o uso de contracetivos orais (CO) representam fatores de risco nesta sub-população.[63,64]

Kane *et al* conclui que a presença da DII é suficiente para aumentar o risco de uma colpocitologia anormal e que o uso de imunossupressores aumenta ainda mais o risco e origina maior representatividade de DAG. Contudo, no estudo de Binuion *et al* não foi encontrada uma relação entre a DII e a DCU (displasia do colo uterino).[2] A evidência sugere que o risco de neoplasia cervical na DII é semelhante ao da população geral[64] e não está comprovado o papel da imunossupressão como fator de risco para a displasia/neoplasia cervical.

Rastreio, Prevenção e Diagnóstico

A colpocitologia regular é o método de rastreio de displasia/neoplasia cervical usado na população geral. As mulheres com DII/imunossuprimidas não têm recebido um rastreio nem

cuidados preventivos adequados.[63] De facto, apenas 70 % das mulheres com DII realizam rastreio cervical uma vez a cada 3 anos[63] e sabe-se que este reduz a incidência de neoplasia cervical em 80%.[65] As mulheres com DII a receber imunossupressores devem ser incluídas nos protocolos de Ginecologia para imunossuprimidos (tabela 13).[6664]

Tabela 13- Protocolo ginecológico da Sociedade Americana de Cancros em imunossuprimidas[863]

Todas as mulheres com mais de 21 anos devem realizar colpocitolgia.
Deve ser realizada colpocitologia 2 vezes no primeiro ano de imunossupressão. Se os resultados forem negativos esta deve ser realizada anualmente.
Mulheres entre os 21 e s 29 anos devem realizar colpocitologia anual. Se resultado positivo, realizar *screening* de HPV ADN.
Mulheres entre os 30 e os 65 anos devem realizar colpocitologia e ADN do HPV concomitante a cada ano.
Mulheres com mais de 65 anos sem alterações com 3 ou mais testes negativos podem interromper o *screening*.
Na presença de colpocitologia anormal é imperativo realizar colposcopia
Mulheres imunossuprimidas devem receber vacinação de HPV (vacinas não vivas), sobretudo entre os 11 e os 26 anos, de preferência antes do início da atividade sexual.
Mulheres que receberam vacina de HPV devem seguir os protocolos de follow-up de imunossuprimidos.
Parceiras sexuais de homens imunossuprimidos devem receber vacinação.
A realização de biópsia é aconselhada como método diagnóstico e terapêutico.

O médico deve aconselhar a realização da colpocitologia de seguimento, a evicção tabágica e ausência de comportamentos sexuais de risco.

O diagnóstico é formado quer pela positividade da colpocitologia/ADN-HPV/biópsia quer pela presença de sinais e sintomas, contudo a sintomatologia desenvolve-se apenas a partir da fase de carcinoma invasivo e pode cursar com hemorragia, alterações da menstruação, descargas vaginais e dispareunia.

Tratamento

Nas mulheres tratadas adequadamente para DAG não é necessário interromper o tratamento da DII. Para as neoplasias invasivas, deve-se considerar um período de 2 anos com tratamento restringido a aminossalicilatos, corticoesteróides, terapia nutricional, cirurgia, exceto nos casos agressivos de DII que não são controlados por estes métodos. A recorrência da infeção crónica por HPV deve levar à descontinuação ou troca de tiopurinas por ATNF-α, que é menos propício de facilitar a infeção crónica latente por HPV.[7]

Apenas num pequeno número de casos é necessário interromper a terapia com imunossupressores.[66]

Neoplasia da Pele

A neoplasia da pele é categorizada e melanoma ou não melanoma (NPNM). A NPNM inclui essencialmente o carcinoma das células basais (CCB) e o carcinoma das células escamosas (CCE), que são as neoplasias mais prevalentes nos países industrializados.[67]

Epidemiologia

Há um risco aumentado de NPNM (risco absoluto de 912/100.000 pessoas/ano) nos doentes com DII, enquanto que o risco de melanoma (risco absoluto de 57/100.000 pessoas/ano) é semelhante ao da população geral.[68]

Fatores de risco

De referir que o principal fator de risco de neoplasia da pele é a exposição solar. Os pacientes com DII têm os mesmos fatores de risco que a população geral, acrescidos pelo uso de imunossupressores.[1668] Sabe-se que o grau de imunossupressão se correlaciona com o risco de neoplasia da pele.[68] A associação dos imunossupressores com a desregulação do sistema imune também é apontada como fator de risco.

As tioupurinas aumentam o risco de NPNM 5,9 vezes nos doentes com tratamento em curso e 3,9 vezes naqueles que tiveram exposição no passado.[69] O uso de metotrexato e inibidores da calcineurina não está significativamente associado a NPNM nem a melanoma.

Os biológicos estão associados a aumento do risco (*odds ratio*) de NPNM na DC, de 2,07 vezes tanto para uso recente (≤90 dias) e em 2,18 vezes para o tratamento prolongado (>90 dias). Estes fármacos conferem um risco aumentado de melanoma de 1,88 vezes. O tratamento combinado de imunossupressores com biológicos aumenta o risco de NPNM na DC em 5,85 vezes para uso recente e 6,75 vezes no uso prolongado.[70] A tabela 14 resume o impacto da terapêutica no risco de neoplasia da pele.

Tabela 14- Impacto da terapêutica no risco de neoplasia da pele na DII. (?-desconhecido)

Terapêutica	NPNM	Melanoma
• **Tiopurinas**	• +	• -
• **Metotrexato**	• -	• -
• **Inibidores da Calcineurina (Tacrolimus ou Ciclosporina)**	• -	• -
• **Biológicos (Infliximab ou Adalidumab)**	• + (DC)	• +
• **Co-terapia (Imunossupressores+Biológicos)**	• + (DC)	• ?

A infecção por HPV confere um risco aumentado de NPNM. O HPV está associado a CCE porque facilita a carcinogénese relacionada com a radiação ultravioleta, através de mecanismos direto e indireto, pela incorporação de metabolitos das tiopurinas no ADN[2] e pela prevenção da apoptose induzida pela radiação ultravioleta, prejudicando a reparação do ADN, rspetivamente.[71] Este mecanismo explica a existência de um franco risco irreversível após a descontinuação do tratamento com tiopurinas, apenas na NPNM.[772]

Não está estabelecido se risco de CCE e CCB associado à infeção por HPV está aumentado nos pacientes a receber imunossupressores.[2] O estudo CESAME[1] não encontrou evidência de neoplasias induzidas por HPV.[67] As tiopurinas podem causar CCB em áreas não expostas ao sol, através da indução de mutações no PTCH (patched tumor supressor gene), gene supressor tumoral.[73]

A história pessoal de cancro da pele confere um risco cumulativo aos 3 anos de desenvolver NPNM de 47%.

Porém, o risco aumentado conferido por estas terapêuticas não deve deter o seu uso na DII moderada a severa.[68] Mas após o diagnóstico de melanomas o período de pausa na imunossupressão deve ser de 5 anos.[7]

Diagnóstico e vigilância

Os doentes podem-se apresentar com lesões que não cicatrizam, hemorragia, prurido, rubor e edema, que podem ser lesões da pele pré-malignas/malignas. As lesões observadas devem ser avaliadas pela classificação ABCDE (assimetria; bordas; coloração; diâmetro; evolução), bem como por outras características da lesão, como a presença de hemorragia e ulceração.

[1] Cancers Et Surrisque Associé aux maladies inflammatoires intestinales En France.

O diagnóstico clínico é confirmado por biópsia com análise histológica, após exerce cirúrgica da lesão com margens, na maioria dos casos. Pode ser útil fotografar as lesões, de forma a verificar a sua evolução.

Como prevenção primária é aconselhado evitar a exposição solar,[2] usar protetor solar ou roupa com proteção solar.[68] Medidas de prevenção secundária, incluem o *screening* anual completo e vitalício da pele,[68] que pode ser realizado pelo dermatologista ou pelo gastrenterologista. É recomendado a realização de auto-exame a cada 2-3 meses.

Tratamento

Em pacientes jovens com CCB e CCE, o ATNF-α é preferível às tiopurinas. Em pacientes com mais de 65 anos, o uso de ATNF-α está associado a um risco significativo de infeções e maior mortalidade.[7] O melanoma e NPNM têm protocolos de tratamento específicos que não diferem na presença de DII.

Prognóstico

A sobrevivência de NPNM é superior a 90% aos 5 anos, quando a lesão foi completamente ressecada. Na presença de metástases para a cabeça/pescoço a sobrevivência aos 5 anos diminui para 44%. A combinação dos fatores idade avançada e uso prolongado de tiopurinas tende a desenvolver carcinoma das células escamosas mais agressivo e numeroso, o que confere pior prognóstico.[67]

Apesar de o melanoma ser muito menos comum possui maior morbilidade e mortalidade.

Colangiocarcinoma

O colangiocarcinoma é a segunda neoplasia hepática primária mais comum[74] e apresenta uma taxa de incidência anual de 1%.[2] Esta neoplasia é frequentemente é diagnosticado 1-3 anos após o diagnóstico de CEP.[23] Os pacientes com CEP-DII apresentam um risco de 5-10% de desenvolver colangiocarcinoma ao longo da vida,[75] sendo o risco 160 vezes o da população geral.[25]

Dos pacientes diagnosticados com DII 1,4-7,5 % desenvolverão CEP, enquanto que 70-80% dos pacientes com CEP têm DII concomitante, mais comumente CU (tabela 15). De referir que a DII pode ser diagnosticada em qualquer ponto da história natural de CEP e mesmo após transplante hepático.

Tabela 15-Probabilidade de desenvolver colangiocarcinoma na presença CEP concomitantemente com CU, DC ou colite indeterminada.[25]

DII-CEP	Probabilidade
• CU	• 80%
• DC	• 10%
• Colite Indeterminada	• 10%

Fatores de risco

Níveis aumentados de bilirrubina, duração prolongada da DII e a história de CC relacionado com a DII foram apontados como prováveis fatores de risco. O tratamento com AUDC aumenta 2 vezes o risco de progressão da doença e o risco de CC.[23]

Diagnóstico

A suspeita diagnóstica baseia-se na presença de novos sinais e sintomas ou no agravamento destes em pacientes com CEP (icterícia, prurido e perda de peso).

O colangiocarcinoma é de difícil diagnóstico, sendo necessários múltiplos exames séricos e imagiológicos seriados. O rastreio e diagnóstico precoce de colangiocarcinoma pode ser feito através de métodos invasivos, como CPRE (Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica) com biópsia.[22,23] Através de métodos não invasivos pode-se usar o doseamento sérico de CA19-9 (carbohidrato 19-9), a ecografia, a CPRM (Colangiopancreatografia por Ressonância Magnética).[23] A tabela 16 apresenta a sensibilidade e especificidade dos métodos de diagnóstico do colangiocarcinoma.

Tabela 16- Sensibilidade e especificidade dos métodos diagnóstico de colangiocarcinoma[25]

Método de diagnóstico	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
• CPRM	• 78	• 76
• CPRM + CA 19.9	• 100	• 38
• CPRE	• 91	• 66
• CPRE+CA 19.9	• 100	• 43
• Ecografia	• 57	• 94
• Ecografia +CA 19.9	• 91	• 62
• CA19.9 >130U/mL	• 79	• 98
• Escovado citológico	• ≤40	• 100
• HISF	• 46	• 88

A CPRM tem vindo a substituir a CPRE por apresentar elevada sensibilidade e especificidade e por não apresentar as complicações da CPRE,[22] sendo considerado o exame *standard* para o

diagnóstico de CEP. Contudo, pode ser necessário realizar CPRE e escovado citológico para confirmar o diagnóstico de colangiocarcinoma.[23]

Apesar de o CA (Antigénio Carbohidrato) 19-9 ser pouco sensível e específico, o *cutoff* de 130U/mL na ausência de colangite bacteriana confere-lhe uma sensibilidade de 79% e uma especificidade de 98%. A imagiologia aliada ao CA 19-9 está indicada no diagnóstico de colangiocarcinoma (intra-hepático e extra-hepático) na presença de deterioração da situação clínica ou da alteração dos testes de função hepática.

A HISF (técnica de hibridização *in situ* por fluorescência) identifica indivíduos com polissomia. Um estudo concluiu que 69% dos pacientes com polissomia persistente desenvolverão colangiocarcinoma. Em pacientes com polissomia na presença de estenoses e CEP, a especificidade do diagnóstico de colangiocarcinoma é de 88%.[23]

É aconselhado o seguimento de pacientes com polissomia, baixos níveis de CA 19-9 e de bilirrubina, ausência de estenoses, mesmo quando o diagnóstico de colangiocarcinoma não foi confirmado.

Estão a ser desenvolvidos outros exames diagnóstico, como análises proteómica da urina e da bílis, bem como uma variedade de marcadores serológicos.[23]

O esquema 2 apresenta o protocolo de vigilância, diagnóstico e de orientação para o tratamento de colangiocarcinoma recomendado quando coexiste CEP com DII.

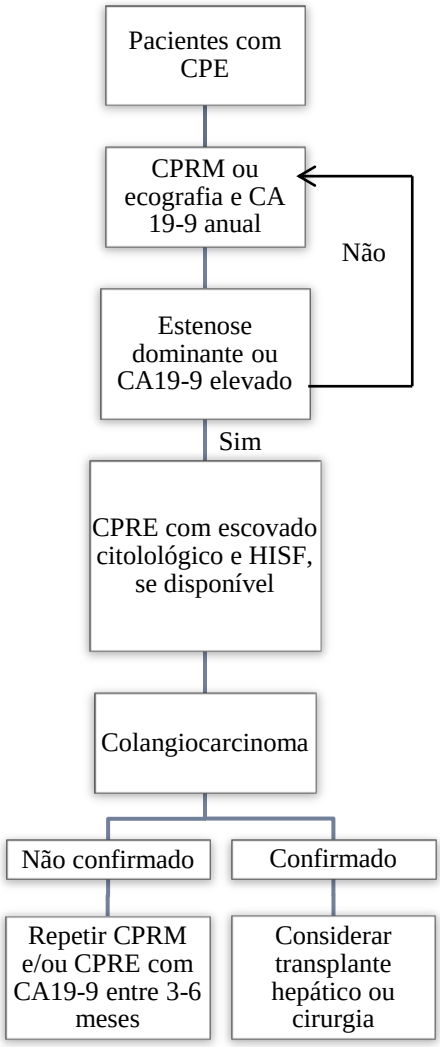
Tratamento

A doença hepática avançada poderá beneficiar de transplante hepático. O tratamento da CEP-DII com tacrolimus resultou na descida rápida das enzimas de função hepática, contudo sem melhora histológica. O protocolo de tratamento de colangiocarcinoma-DII não difere do de colangiocarcinoma

Vigilância e Seguimento

Ainda não foi realizada uma estratificação que permita identificar os grupos de alto risco, o que dificulta o rastreio e seguimento destes doentes.[23]

É recomendada vigilância anual com CPRM e determinação sérica do CA 19-9.[23]



Esquema 2- Protocolo de vigilância, diagnóstico e tratamento de colangiocarcinoma na presença de CEP-DII

Prognóstico

A sobrevida a 5 anos é inferior a 10% apesar dos avanços no diagnóstico e tratamento. A manutenção dos níveis de fosfatase alcalina inferior a 1,5 vezes o limite normal está associado a melhor prognóstico e diminuição da taxa de desenvolvimento de colangiocarcinoma.[23]

Agentes Quimiopreventivos

Os agentes quimiopreventivos reduzem o risco da progressão inflamação/displasia/neoplasia. Idealmente estes devem ser seguros, efetivos na prevenção da progressão neoplásica, baratos, capazes de prevenir crises e controlar os sintomas e a atividade da doença.[11]

Aminossalicilatos

Os aminossalicilatos (5-ASA) são usados no controlo da DII, particularmente na CU e são agentes quimiopreventivos de neoplasia relacionada com a colite. O efeito protetor da 5-ASA pode refletir puramente a manutenção da remissão da doença em detrimento dos efeitos moleculares, independentemente das propriedades anti-inflamatórias.[76] As acções do 5-ASA encontram-se na tabela 17.

Tabela 17- Ações 5-ASA[11]

Anti-Inflamatória;
Regulação da replicação: diminui o turnover celular;
Inibe crescimento e sobrevivência de células CC;
Antineoplásico:em doses altas;
Inibe os mediadores da cicloxigenase e lipoxigenase;
Antioxidante e recicladora de radicais livres: reduz o stress oxidativo do ADN e a instabilidade de microssatélites.

Os aminossalicilatos reduzem o risco de CC na CU em 40% quando usados de forma regular (mais de 6 prescrições nos 12 meses precedentes) existindo uma relação entre o aumento da dose e a redução do risco. Em relação a DC existe uma tendência não significativa do efeito protetor do uso regular dos 5-ASA. A presença de CEP-DII parece afetar a tolerância a 5-ASA, sendo este risco maior no sexo masculino.[77]

Em grupos de alto risco a presença de inflamação ou de cicatrização incompleta detetada através da colonoscopia, deve desencadear o início do tratamento ou o aumento da dose de 5-ASA mesmo em remissão clínica.[76]

Contudo, ainda são necessários estudos que estabeleçam recomendações em relação a quando iniciar o tratamento, à dose e duração do tratamento e à duração do efeito.

Imunomoduladores

Hoje em dia, é recomendado o uso mais precoce e frequente dos imunomoduladores,[76] pois estes auxiliam na cicatrização da mucosa prevenindo a progressão da sequência inflamação-displasia-neoplasia.[7] Por outro lado, o grau de supressão imunológica está fortemente associado ao risco e prognóstico das neoplasias.[54]

A evidência de que as propriedades anti-inflamatórias dos corticoesteróides são quimiopreventivas é inconclusiva e as toxicidades significativas associadas ao uso a longo termo excluem-nos como agentes quimiopreventivos.[16]

O mecanismo de mutagenecidade dos biológicos ainda não é bem compreendido, apenas se sabe que produzem uma série de respostas celulares que podem facilitar/inibir a carcinogénese.

A terapêutica com imunomoduladores ou ATNF-α permite uma redução do risco de CC. A terapia combinada de 5-ASA com imunomoduladores parece diminuir o risco de CC na DII.[76] Não deve ser prescrito tratamento com tiopurinas combinado com ATNF-α durante mais de 6-12 meses. É aconselhada a interrupção do tratamento com tiopurinas durante 4 anos no caso de desenvolver alguma neoplasia.[7]

De qualquer forma é recomendada a terapia com estes agentes para controlo da doença.[16]

Ácido Ursodesoxicólico

Alguns dados sugerem que o tratamento prolongado com AUCD 20 mg/kg/dia pode reduzir o risco de desenvolver displasia/CC, bem como prevenir a progressão da sequência inflamação-displasia-neoplasia.[21178] São necessários mais estudos que comprovem o papel destes agentes, contudo atualmente o AUDC não é recomendado na quimioprevenção de CC[79] nem de colangiocarcinoma[74] na CEP relacionada com a DII.

Outros

As perdas intestinais de ácido fólico e a inibição competitiva da sua absorção pelos aminossalicilatos nos pacientes com DII poderão causar a sua deficiência.[16] A evidência sobre o

use deste como agente quimiopreventivo é insuficiente, contudo dados obtidos da clínica indicam que o ácido fólico será benéfico. Como o ácido fólico é um agente seguro e barato, poderá ser prescrito a grupos selecionados de pacientes (CEP-DII).

As estatinas parecem induzir a apoptose seletiva das células neoplásicas do cólon, estando associadas a uma redução do risco de CC.

Tanto os AINES como os inibidores selectivos da COX-2 são efetivos ao atenuar o crescimento e difusão de células neoplásicas. Todavia estes não devem ser usados em programas quimopreventivos uma vez que a sua administração pode desencadear agudizações da doença.[10]

É necessário realizar mais estudos como a aspirina e o cálcio, agentes que se demonstraram protetores no CC esporádico.[16]

Conclusão

A DII representa um fator de risco para neoplasias causadas pela inflamação extensa e prolongada do segmento anatómico afetado, como é o caso do CC e do CID. Para estas neoplasias a imunossupressão mostrou-se benéfica na redução do risco. Porém a imunossupressão terapêutica poderá aumentar o risco de DLP, LID, neoplasia/DCU e cancro da pele.

A CU está associada a maior risco de CC, colangiocarcinoma, NPNM e portanto a maior incidência de neoplasias extraintestinais do que a DC. Por outro lado, a DC está associada a maior risco de CID e LID. Estudos recentes demonstram que a mortalidade das neoplasias relacionadas a DII é semelhante ao da população geral para ambas as doenças.

A dificuldade de diagnóstico deve-se à inespecificidade da sintomatologia e dos exames imagiológicos e à semelhança com a doença de base. O médico deve informar o paciente dos riscos do uso de imunossupressores, aconselhar medidas de prevenção como a proteção solar, exame periódico da pele, evicção tabágica a todos os doentes, realização de colpocitologia e vacinação HPV a todas as mulheres imunossuprimidas e o uso de agentes quimiopreventivos.

O tratamento das neoplasias malignas relacionadas com a DII não apresenta alterações substanciais em relação ao tratamento das neoplasias esporádicas. Durante o tratamento a dose deve ser monitorizada e ajustada para os valores terapêuticos e deve ser revista necessidade de alterar o esquema terapêutico. O uso de imunossupressores ou biológicos na DII com neoplasia prévia deve ser cuidadoso, devendo ser verificado que não existe uma neoplasia latente antes do início do tratamento. O diagnóstico de neoplasias relacionadas com imunossupressão leva a uma alteração do esquema terapêutico. Os médicos devem considerar uma pausa entre 2-5 anos para neoplasias com risco intermédio ou alto e escolher o imunossupressor de acordo com o potencial efeito carcinogénico, preferindo monoterapias e procedimentos step-up em cooperação com oncologistas. Os esquemas de vigilância são importantes para diagnosticar a neoplasia numa fase precoce. Porém, o prognóstico de forma geral é reservado devido ao diagnóstico em estadio avançado e não à patobiologia destas neoplasias.

Em relação aos agentes quimiopreventivos apenas foi comprovado o benefício terapêutico dos aminossalicilatos e dos imunomoduladores.

Apesar de terem ocorrido avanços terapêuticos importantes é necessário realizar mais estudos que relacionem os efeitos do tratamento com o desenvolvimento de neoplasias malignas relacionadas com a DII.

Referências Bibliográficas

1. Rajca, S. *et al.* Impact of the diagnosis and treatment of cancer on the course of inflammatory bowel disease. *J. Crohns. Colitis* (2014).
2. Beaugerie, L., Sokol, H. & Seksik, P. Noncolorectal malignancies in inflammatory bowel disease: more than meets the eye. *Dig. Dis.* **27,** 375–81 (2009).
3. Jess, T., Horváth-Puhó, E., Fallingborg, J., Rasmussen, H. H. & Jacobsen, B. a. Cancer risk in inflammatory bowel disease according to patient phenotype and treatment: a danish population-based cohort study. *Am. J. Gastroenterol.* **108,** 1869–76 (2013).
4. Andersen, V., Halfvarson, J. & Vogel, U. Colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease: can we predict risk? *World J. Gastroenterol.* **18,** 4091–4 (2012).
5. Rubin, D., Shaker, A. & Levin, M. Chronic intestinal inflammation: inflammatory bowel disease and colitis-associated colon cancer. *Front. Immunol.* **3,** 1–10 (2012).
6. Freeman, H. J. Colorectal cancer risk in Crohn ' s disease. **14,** 1810–1811 (2008).
7. Beaugerie, L. Use of immunosuppressants and biologicals in patients with previous cancer. *Dig. Dis.* **31,** 254–9 (2013).
8. Gutierrez, A. Coordinating preventive medicine in patients with inflammatory bowel disease: whose responsibility is it anyway? *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **7,** 500–1 (2009).
9. Connelly, T. M. & Koltun, W. a. The Cancer "Fear" in IBD Patients: Is It Still REAL? *J. Gastrointest. Surg.* **18,** 213–8 (2014).
10. Stolfi, C., Pallone, F. & Monteleone, G. Colorectal Cancer Chemoprevention by Mesalazine and Its Derivatives. **2012,** (2012).
11. Mattar, M. C., Lough, D., Pishvaian, M. J. & Charabaty, A. Current management of inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *Gastrointest. Cancer Res.* **4,** 53–61 (2011).
12. Annese, V. *et al.* European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J. Crohns. Colitis* **7,** 982–1018 (2013).
13. Mooiweer, E. *et al.* Disease severity does not affect the interval between IBD diagnosis and the development of CRC : Results from two large , Dutch case series ☆. *J. Crohn's Colitis* **6,** 435–440 (2012).
14. Basseri, R. J. *et al.* Colorectal cancer screening and surveillance in Crohn's colitis. *J. Crohn's Colitis* **6,** 824–829 (2012).
15. Lanza, G., Messerini, L., Gafà, R. & Risio, M. Colorectal tumors: the histology report. *Dig. Liver Dis.* **43 Suppl 4,** S344–55 (2011).

16. Subramanian, V. & Logan, R. F. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology Chemoprevention of colorectal cancer in in fl ammatory bowel disease. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* **25,** 593–606 (2011).
17. Lutgens, M. W. M. D. *et al.* High frequency of early colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gut* **57,** 1246–51 (2008).
18. Jess, T., Rungoe, C. & Peyrin-Biroulet, L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **10,** 639–45 (2012).
19. Baars, J. E. *et al.* Age at diagnosis of inflammatory bowel disease influences early development of colorectal cancer in inflammatory bowel disease patients: a nationwide, long-term survey. *J. Gastroenterol.* **47,** 1308–22 (2012).
20. Rutter, M. D. *et al.* Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: endoscopic appearances help predict cancer risk. *Gut* **53,** 1813–6 (2004).
21. Torres, J., Pineton de Chambrun, G., Itzkowitz, S., Sachar, D. B. & Colombel, J.-F. Review article: colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **34,** 497–508 (2011).
22. Rojas-Feria, M., Castro, M., Suárez, E., Ampuero, J. & Romero-Gómez, M. Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: the gut, the drugs and the liver. *World J. Gastroenterol.* **19,** 7327–40 (2013).
23. Eaton, J. E., Talwalkar, J. a, Lazaridis, K. N., Gores, G. J. & Lindor, K. D. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and advances in diagnosis and management. *Gastroenterology* **145,** 521–36 (2013).
24. Navaneethan, U. *et al.* Temporal trends in colon neoplasms in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *J. Crohn's Colitis* **6,** 845–851 (2012).
25. Razumilava, N., Gores, G. J. & Lindor, K. D. Cancer surveillance in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* **54,** 1842–52 (2011).
26. Navaneethan, U. *et al.* Severity of primary sclerosing cholangitis and its impact on the clinical outcome of Crohn ' s disease ☆. *J. Crohn's Colitis* **6,** 674–680 (2012).
27. Askling, J. *et al.* Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* **120,** 1356–1362 (2001).
28. Lakatos, P. L. *et al.* Risk of colorectal cancer and small bowel adenocarcinoma in Crohn ' s disease : A population-based study from western Hungary. *J. Crohn's Colitis* **5,** 122–128 (2011).

29. Collins, P. D., Mpofu, C., Watson, A. J. & Rhodes, J. M. Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD000279 (2006). doi:10.1002/14651858.CD000279.pub3

30. Neumann, H., Neurath, M. F. & Mudter, J. New endoscopic approaches in IBD. **17,** 63–68 (2011).

31. Subramanian, V. *et al.* Comparison of high definition with standard white light endoscopy for detection of dysplastic lesions during surveillance colonoscopy in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* **60,** A219–A219 (2011).

32. Barclay, R. L., Vicari, J. J., Doughty, A. S., Johanson, J. F. & Greenlaw, R. L. Colonoscopic withdrawal times and adenoma detection during screening colonoscopy. *N. Engl. J. Med.* **355,** 2533–41 (2006).

33. Rutter, M. *et al.* Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* **126,** 451–459 (2004).

34. Thomas, T., Abrams, K. a, Robinson, R. J. & Mayberry, J. F. Meta-analysis: cancer risk of low-grade dysplasia in chronic ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **25,** 657–68 (2007).

35. Ullman, T., Croog, V., Harpaz, N., Sachar, D. & Itzkowitz, S. Progression of Flat Low-Grade Dysplasia to Advanced. **5085,** 1311–1319 (2003).

36. Peyrin-Biroulet, L. *et al.* Colorectal cancer in inflammatory bowel diseases: a population-based study (1976-2008). *Inflamm. Bowel Dis.* **18,** 2247–51 (2012).

37. Erichsen, R. *et al.* Characteristics and survival of interval and sporadic colorectal cancer patients: a nationwide population-based cohort study. *Am. J. Gastroenterol.* **108,** 1332–40 (2013).

38. Baars, J. E. *et al.* Small bowel carcinoma mimicking a relapse of Crohn ' s disease : A case series. *J. Crohn's Colitis* **5,** 152–156 (2011).

39. Whitcomb, E., Liu, X. & Xiao, S. Crohn enteritis – associated small bowel adenocarcinomas exhibit gastric differentiation ☆. *Hum. Pathol.* **45,** 359–367 (2014).

40. Seirafi, M., Hatem, D. C. & Bouhnik, Y. Adenocarcinoma Revealing Ileal Crohn ' s Disease. *YJCGH* **9,** e21–e22 (2011).

41. Palascak-Juif, V. *et al.* Small bowel adenocarcinoma in patients with Crohn's disease compared with small bowel adenocarcinoma de novo. *Inflamm. Bowel Dis.* **11,** 828–832 (2005).

42. Warth, A., Kloor, M., Schirmacher, P. & Bläker, H. Genetics and epigenetics of small bowel adenocarcinoma: the interactions of CIN, MSI, and CIMP. *Mod. Pathol.* **24,** 564–70 (2011).

43. Aparicio, T. *et al.* Small bowel adenocarcinoma: epidemiology, risk factors, diagnosis and treatment. *Dig. Liver Dis.* **46,** 97–104 (2014).

44. Delaunoit, T., Neczyporenko, F., Limburg, P. J. & Erlichman, C. Pathogenesis and risk factors of small bowel adenocarcinoma: A colorectal cancer sibling? *Am. J. Gastroenterol.* **100,** 703–710 (2005).

45. Pan, S. Y. & Morrison, H. Epidemiology of cancer of the small intestine. *World J. Gastrointest. Oncol.* **3,** 33–42 (2011).

46. Boltin, D., Levi, Z., Halpern, M. & Fraser, G. M. Concurrent small bowel adenocarcinoma and carcinoid tumor in Crohn ' s disease — Case report and literature review ☆. *J. Crohn's Colitis* **5,** 461–464 (2011).

47. Widmar, M. *et al.* Small Bowel Adenocarcinoma in Crohn's Disease. *J. Gastrointest. Surg.* **15,** 797–802 (2011).

48. Feldstein, R. C., Sood, S. & Katz, S. Small bowel adenocarcinoma in Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* **14,** 1154–7 (2008).

49. Louis, E. *et al.* Noninvasive assessment of Crohn's disease intestinal lesions with (18)F-FDG PET/CT. *J. Nucl. Med.* **48,** 1053–9 (2007).

50. Hotokezaka, M. *et al.* Role of intraoperative enteroscopy for surgical decision making with Crohn's disease. *Surg. Endosc. Other Interv. Tech.* **21,** 1238–1242 (2007).

51. Kronberger, I. E., Graziadei, I. W. & Vogel, W. *Small bowel adenocarcinoma in Crohn's disease: a case report and review of literature. World J. Gastroenterol.* **12,** 1317–1320 (2006).

52. Ghimire, P., Wu, G.-Y. & Zhu, L. Primary gastrointestinal lymphoma. *World J. Gastroenterol.* **17,** 697–707 (2011).

53. Miehsler, W. *et al.* REVIEW ARTICLE A decade of infliximab : The Austrian evidence based consensus on the safe use of infliximab in inflammatory bowel disease. *J. Crohn's Colitis* **4,** 221–256 (2010).

54. Smith, M. A., Irving, P. M., Marinaki, A. M. & Sanderson, J. D. Alimentary Pharmacology and Therapeutics Review article : malignancy on thiopurine treatment with special reference to inflammatory bowel disease. (2010).

55. Hauwaert, V. Van *et al.* Rectal non-Hodgkin ' s lymphoma in an infliximab treated patient with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *J. Crohn's Colitis* **4,** 683–686 (2010).

56. Lakatos, P. L. *et al.* The risk of lymphoma and immunomodulators in patients with inflammatory bowel diseases : Results from a population-based cohort in Eastern Europe. *J. Crohn's Colitis* **7,** 385–391 (2013).

57. Kotlyar, D. S. *et al.* A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **9,** 36–41.e1 (2011).

58. Beaugerie, L. Immunosuppression-related lymphomas and cancers in IBD: how can they be prevented? *Dig. Dis.* **30,** 415–9 (2012).

59. Beaugerie, L. *et al.* Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet* **374,** 1617–1625 (2009).

60. Rahier, J. F. *et al.* European evidence-based Consensus on the prevention , diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J. Crohn's Colitis* **3,** 47–91 (2009).

61. Bosch, F. X., Lorincz, a, Muñoz, N., Meijer, C. J. L. M. & Shah, K. V. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J. Clin. Pathol.* **55,** 244–65 (2002).

62. Galani, E. & Christodoulou, C. Human papilloma viruses and cancer in the post-vaccine era. *Clin. Microbiol. Infect.* **15,** 977–81 (2009).

63. Long, M. D., Porter, C. Q., Sandler, R. S. & Kappelman, M. D. Suboptimal rates of cervical testing among women with inflammatory bowel disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **7,** 549–53 (2009).

64. Singh, H. *et al.* Risk of cervical abnormalities in women with inflammatory bowel disease: a population-based nested case-control study. *Gastroenterology* **136,** 451–8 (2009).

65. Arbyn, M. *et al.* European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second edition--summary document. *Ann. Oncol.* **21,** 448–58 (2010).

66. Kane, S., Khatibi, B. & Reddy, D. Higher incidence of abnormal Pap smears in women with inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.* **103,** 631–6 (2008).

67. Chevaux, J. B. *et al.* Increased Risk for Nonmelanoma Skin Cancers in Patients Who Receive Thiopurines for Inflammatory Bowel Disease CLINICAL AT. *YGAST* **141,** 1621–1628.e5 (2011).

68. Long, M. D. *et al.* Risk of Melanoma and Nonmelanoma Skin Cancer Among Patients With Inflammatory Bowel Disease. *YGAST* **143,** 390–399.e1 (2012).

69. Sokol, H. & Beaugerie, L. Inflammatory bowel disease and lymphoproliferative disorders: the dust is starting to settle. *Gut* **58,** 1427–1436 (2009).

70. Long, M., Herfarth, H. & Pipkin, C. Increased risk for non-melanoma skin cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Clin. …* **8,** 268–274 (2010).

71. Bouwes Bavinck, J. N., Plasmeijer, E. I. & Feltkamp, M. C. W. Beta-papillomavirus infection and skin cancer. *J. Invest. Dermatol.* **128,** 1355–8 (2008).

72. Risk of non-melanoma skin cancer with thiopurine use in inflammatory bowel. **27,** 2011–2012 (2012).

73. Harwood, C. a *et al.* PTCH mutations in basal cell carcinomas from azathioprine-treated organ transplant recipients. *Br. J. Cancer* **99,** 1276–84 (2008).

74. Khan, S. a *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update. *Gut* **61,** 1657–69 (2012).

75. Saich, R. & Chapman, R. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis and overlap syndromes in inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* **14,** 331–7 (2008).

76. Travis, S. P. L., Gibson, P. R. & Gasche, C. Systematic review : does concurrent therapy with 5-ASA and immunomodulators in inflammatory bowel disease improve outcomes ? 459–469 (2009).

77. Rizzetto, M. & Astegiano, M. Inflammatory bowel diseases and primary sclerosing cholangitis : hepatic and pancreatic side effects due to azathioprine. 84–87 (2013).

78. Pardi, D. S., Loftus, E. V, Kremers, W. K., Keach, J. & Lindor, K. D. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* **124,** 889–93 (2003).

79. Sjöqvist, U. *et al.* Ursodeoxycholic acid treatment in IBD-patients with colorectal dysplasia and/or DNA-aneuploidy: a prospective, double-blind, randomized controlled pilot study. *Anticancer Res.* **24,** 3121–7 (2004).