

Dysplasie dans les maladies inflammatoires intestinales

C. CUVELIER

Gent (Belgium)

Dysplasia in inflammatory bowel diseases

RÉSUMÉ

La survenue d'un cancer sur une maladie inflammatoire intestinale chronique (MICI), une colite ulcéreuse et une maladie de Crohn, est une complication bien connue. Quoique dans l'absolu, le nombre de cancers intestinaux sur MICI reste faible, moins d'1 % de la totalité des cancers colorectaux, ils posent au pathologiste le problème du diagnostic de la lésion précancéreuse dans le contexte de programmes de surveillance car un grand nombre de ces patients sont plus jeunes que la moyenne d'âge de la population atteinte de cancer colorectal. La mise en évidence d'une dysplasie sur biopsies colorectales reste encore le meilleur marqueur diagnostique de cancer ou de ses stades préneoplasiques. Néanmoins, en dépit d'une proposition de classification compréhensive de la dysplasie dans les MICI, cette pathologie reste très rare et même pour des pathologistes gastro-intestinaux expérimentés, le diagnostic de dysplasie n'est pas toujours commode.

Dans la présente revue, les patients à risque, les modifications macroscopiques et histologiques de la dysplasie ainsi que les conséquences cliniques du diagnostic de celle-ci sont discutés dans le but d'aider le pathologiste à déterminer, sur base de biopsies, les caractéristiques des MICI et des lésions préneoplasiques.

SUMMARY

The occurrence of cancer in long-standing inflammatory bowel diseases (IBD), ulcerative colitis and Crohn's disease, is well known. Although the absolute number of intestinal cancers in IBD is low, less than 1 % of all colorectal cancers, it is the pathologist's task to diagnose precancer in the context of surveillance programmes as many of these patients are younger than the average colorectal cancer population. The finding of dysplasia in colorectal biopsies is still the best marker of cancer or its precursor stages. However, though a comprehensive classification of dysplasia in IBD has been proposed, the condition remains very rare and even for experienced gastrointestinal pathologists the diagnosis of dysplasia is not always easy.

In this paper the patients at risk, the macroscopic and histological changes in dysplasia as well as the clinical consequences of diagnosing dysplasia are discussed in order to help the pathologist when dealing with biopsies featuring IBD and preneoplastic lesions.

INTRODUCTION

Le risque accru de développement d'un cancer colorectal tant dans la colite ulcéreuse que la maladie de Crohn est une notion bien connue en dépit du fait que le nombre de décès par cancer colorectal sur MICI demeure faible — moins d'1 % de la totalité des adénocarcinomes colorectaux — le rôle de l'anatomopathologiste est de reconnaître la dysplasie épithéliale. Parmi la population atteinte de MICI, 3 % seulement de l'ensemble des patients risquent de décéder d'un cancer.

D'après Morson et Pang, la détection de la dysplasie sur biopsie rectale constitue un marqueur de la présence du cancer ou de son apparition ultérieure [1]. Toutefois, dans la colite ulcéreuse, il existe aussi des cas où le cancer se développe sans être pré-

cedé de dysplasie et dans la maladie de Crohn également, tous les cas ne sont pas en rapport avec une dysplasie épithéliale locale ou à distance [2, 3]. Les problèmes posés par le diagnostic de dysplasie sont relatifs aux degrés modérés qui sont parfois difficiles à distinguer des processus régénératifs pour lesquels la majorité des anatomopathologistes, en raison de la rareté du problème, ne sont pas préparés à reconnaître une dysplasie et finalement, après un diagnostic évident de dysplasie, ils sont impliqués dans la décision d'une résection chirurgicale y compris en l'absence de cancer.

Les anatomopathologistes doivent être aptes à reconnaître les patients à haut risque de développement de cancer et devraient être en mesure de conseiller le clinicien lorsqu'une dysplasie est observée dans le contexte d'une MICI.

Tirés à part : C. CUVELIER, MD, PhD, Professor of Pathology, Dept of Pathology UZ Gent, De Pintelaan 185, B - 9000 Gent (Belgium).

Mots-clés : cancer colorectal, dysplasie, maladies inflammatoires intestinales chroniques.

Key-words : colorectal cancer, dysplasia, chronic inflammatory bowel diseases.

QUEL EST LE PATIENT À RISQUE ET QUELLE EST LA TECHNIQUE À APPLIQUER ?

Dans la colite ulcéreuse, l'incidence du cancer est de 1 % à 10 ans, monte à 3,5-4,5 % entre 10 et 20 ans et en cas de pancolite, le risque cumulé varie de 3 % à 10 ans, à 9, 6 % à 15 ans et 24,2 % après 20 ans [4]. Le risque de cancer exprimé en patient-années est : 1/560 patient-années avec une histoire clinique de moins de 10 ans ; 1/71 patient-années pour une histoire clinique de 10-20 ans, et 1/36 patient-années après plus de 20 ans d'évolution de la maladie [5]. Même après anastomose iléo-rectale, le risque de cancer rectal demeure élevé.

Chez le patient à risque, il est actuellement conseillé de réaliser une coloscopie annuelle avec prélèvement de multiples biopsies à intervalles de 10 cm lorsque la muqueuse est plane et d'en pratiquer un nombre supérieur au niveau des zones où la muqueuse est surélevée [6].

Il est admis que la dysplasie de faible degré est un facteur prédictif du développement d'un cancer et justifie une surveillance ultérieure [7] de même que les biopsies per endoscopiques seules sont insuffisantes pour détecter la dysplasie chez les patients à risque [8]. D'autres auteurs considèrent la surveillance endoscopique comme une alternative sûre vis-à-vis de la colectomie prophylactique [9].

Dans la maladie de Crohn, l'évaluation quantitative de risque de cancer est plus difficile. Certaines observations initiales suggéraient leur développement au cours d'une dérivation intestinale tandis que dans d'autres cas, des tumeurs contemporaines d'une maladie de Crohn ont été rapportées [10]. Le cancer colique peut se développer sur une muqueuse indemne du point de vue macroscopique ou sur des segments porteurs de maladie active, spécialement au niveau de sténoses, et le diagnostic macroscopique peut être difficile sinon impossible [11, 12].

Dans la maladie de Crohn également, des arguments plaident pour une séquence dysplasie-carcinome [11-13] sans que cela ait été démontré de façon indiscutable [3, 14]. Parmi les facteurs propres à un groupe de patients à haut risque, figurent un développement précoce, une longue durée de la maladie, l'existence d'anastomoses avec dérivation, de sténoses et fistules, et une atteinte de l'intestin grêle proximal (et de même dans les lésions malignes du grêle), le traitement par la 6-mercaptopurine, ainsi que d'autres facteurs associés à un risque accru de cancer colorectal [15, 16].

Compte tenu des problèmes techniques de la détection et de la localisation de la dysplasie, l'application à la maladie de Crohn d'un programme de surveillance comparable à celui proposé dans la colite ulcéreuse ne serait ni efficace, ni à conseiller [17] d'autant que l'intestin grêle peut lui-même être concerné.

Un risque accru de cancer est difficile à établir. Il existe de considérables différences entre les résultats

de la littérature et la majoration du risque est évaluée à un multiplicateur variant de 4 à 26.6. On dispose également d'observations démontrant des tumeurs à d'autres niveaux du tractus digestif et dans certaines séries, un accroissement de fréquence des tumeurs extra-intestinales.

VALEUR DE LA DYSPLASIE DANS LA SURVEILLANCE POUR RISQUE DE CANCER

Depuis la description de Morson et Pang, la détection de la dysplasie fait de celle-ci une lésion précancéreuse et par conséquent, un marqueur adéquat de la surveillance pour risque de cancer [1]. Les patients porteurs d'une lésion endoscopique sont probablement déjà atteints de carcinome, alors que le cancer a une probabilité moindre d'incidence sur une simple dysplasie présente au niveau d'une muqueuse plane [18]. Le score maximum de diagnostic de cancer fondé sur la présence de dysplasie sévère est de 62 % [19] et la probabilité selon laquelle une biopsie rectale montrant une dysplasie sévère verrait le diagnostic de cancer confirmé après résection, varie de 73 à 87 %.

La biopsie rectale et la coloscopie, en utilisant les colorations standards hématoxyline-éosine, constituent encore les meilleures méthodes disponibles de dépistage. Des recherches sont entreprises en vue d'obtenir des techniques plus performantes telles que la détection du CEA [12, 20, 21], des altérations des mucines [22], ou de la détermination de la teneur du noyau en ADN [23, 24]. Toutefois, jusqu'ici, la meilleure méthode d'évaluation de la dysplasie demeure l'approche anatomopathologique.

ASPECTS MACROSCOPIQUES DE LA DYSPLASIE

La dysplasie sur colite ulcéreuse peut survenir sur une muqueuse macroscopiquement indemne ou simplement atrophique. L'un des caractères macroscopiques reconnaissables de la dysplasie est une muqueuse d'aspect velouté correspondant à un aspect microscopique villositaire de la muqueuse (Fig. 1). Des lésions en plaques ou polypoïdales ou encore associées à des sténoses et occasionnellement, des ulcérations peuvent s'observer et correspondent à des lésions plus avancées. Ces lésions, dysplasie associée à des lésions ou des masses (DALM), peuvent être déjà invasives et sont souvent multiples [25]. Les cancers sont plus souvent présents sur des lésions grossièrement apparentes par comparaison avec une muqueuse plane, quel que soit le degré de dysplasie. C'est pourquoi, il est actuellement accepté de conseiller une colectomie en présence d'une dysplasie de faible degré, pour autant que des lésions macroscopiques soient présentes. Au contraire, en présence d'une muqueuse plane, il est conseillé d'attendre l'apparition d'une dysplasie de haut degré.

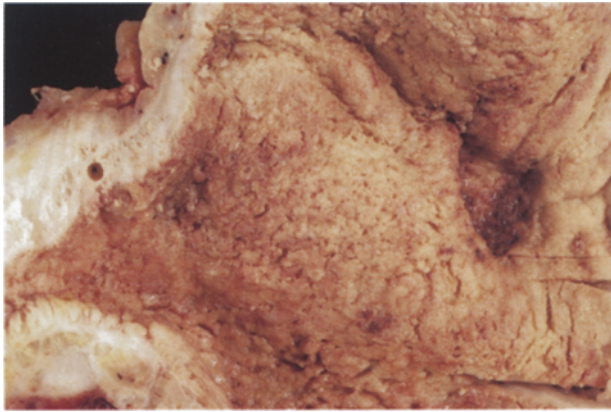


Figure 1
Aspect macroscopique d'une muqueuse d'aspect velouté au voisinage d'une sténose pariétale.
Macroscopical aspect of velvety mucosal appearance adjacent to strictured wall.

ASPECTS MICROSCOPIQUES ET CLASSIFICATION DES LÉSIONS DE DYSPLASIE

Les caractères histologiques de la dysplasie sont en théorie les mêmes qu'au niveau du col utérin, et comportent des anomalies cytologiques et architecturales. Prenant en considération l'activité inflammatoire qui est susceptible d'induire des réactions épithéliales réactionnelles ressemblant fort aux anomalies dysplasiques, sachant aussi que ces modifications réactionnelles peuvent être présentes dans des cryptes isolées mêlées à des cryptes normales, il est d'une importance capitale de ne pas surestimer et classer comme dysplasie les « atypies » précitées. Bien que les modifications cytologiques et architecturales puissent être énumérées, aucune d'elles isolément ne permet de poser le diagnostic de dysplasie. Ce diagnostic est fondé sur la combinaison de plusieurs anomalies histologiques ou cytologiques. Une classification utile a été proposée par Riddell *et al.* [26] selon laquelle la dysplasie peut être définie comme des modifications épithéliales néoplasiques non équivoques. Elle repose sur une hypothèse : l'élévation des degrés de sévérité de la dysplasie correspond à un potentiel néoplasique accru, uniquement au niveau des lésions planes. Si des lésions surélevées sont présentes, une dysplasie de faible degré et un cancer peuvent être concomitants. En revanche, un autre concept postule que la dysplasie doit passer par des degrés de sévérité plus sévères avant d'atteindre le stade du cancer invasif, ce que réfutent certains auteurs [24, 27, 28].

Modifications cytologiques

Les cellules épithéliales cryptiques sont plus nettement indifférenciées, le nombre de cellules à mucus est réduit, et lorsqu'elles sont présentes, elles offrent un aspect arrondi de cellules dystrophiques avec déplacement du mucus vers la portion basale du

noyau. La disparition de la mucine induit une coloration éosinophile du cytoplasme. Les noyaux varient par la taille, l'aspect et la position et s'accumulent dans les cryptes stratifiées. L'hyperchromasie est provoquée par une chromatine nucléaire épaissie et le nombre des mitoses est augmenté. L'observation de mitoses dans le tiers supérieur de la crypte constitue un indicateur. Ceci devrait alerter le pathologiste et l'inciter à rechercher d'autres signes de dysplasie.

Modifications architecturales

Les principales modifications structurelles de l'organisation adénomateuse sont l'élongation des cryptes avec un aspect vilieux et des branchements. Dans une colite ulcéreuse, un épaissement de la muqueuse est toujours suspect. Les modifications peuvent être limitées à un petit nombre de cryptes ou même à une partie de celles-ci [26]. Les anomalies cytologiques au niveau d'une crypte doivent être comparées avec la muqueuse adjacente mais il est peu probable que l'on puisse, sur cette base, poser un diagnostic fiable de dysplasie. Si moins de 4 cryptes sont affectées, on propose d'utiliser le terme de dysplasie « indéterminée ».

Caractéristiques de la dégénérescence de la muqueuse colique

L'altération de la muqueuse par un processus inflammatoire à polynucléaires neutrophiles provoque une décharge des cellules à mucus, un gonflement et une fragmentation du cytoplasme, et une perte de continuité épithéliale. En pareille circonstance, il est conseillé d'être très prudent avant de poser un diagnostic de dysplasie. Quelquefois, un artefact d'écrasement sur la berge de la biopsie peut provoquer une hyperchromasie nucléaire et un polymorphisme, et ces modifications sont en général limitées à une ou deux cryptes ce qui est insuffisant pour poser un diagnostic de dysplasie.

Muqueuse en régénération

En pareil cas, les modifications dues à l'activité de la maladie provoquent des altérations cellulaires telles que l'aplatissement ou un aspect cuboïdal ou faiblement cylindrique. Lors de la régénération, les noyaux sont plutôt vésiculaires qu'hyperchromatiques et présentent une prédominance de nucléoles éosinophiles. Il peut y avoir perte de la polarité mais le nombre de cellules épithéliales n'est pas accru et celles-ci ne présentent aucun signe de stratification. Au cours de la guérison de la muqueuse, celle-ci peut devenir vilieuse, les cellules plus cylindriques, les noyaux plus larges avec une chromatine plus épaisse, ce qui crée une ressemblance plus nette avec la dysplasie de faible degré. Avant tout, la présence d'une inflammation active reste un indicateur de la nature régénérative de l'affection et à ce stade, l'incertitude justifie l'emploi du terme dysplasie « indéterminée » (atypique), ce qui incite à répéter les biopsies à brève échéance.

Muqueuse de dysplasie « indéterminée »

Dans cette catégorie, les critères de diagnostic formel de dysplasie sont insuffisants. Contrairement à Riddell *et al.* [26], nous croyons qu'il est souvent impossible de sous classifier dans la catégorie « indéterminée » et nous nous demandons si, d'un point de vue pratique, il est licite de créer un sous-groupe dans une pathologie déjà suffisamment difficile à diagnostiquer.

Habituellement, les cryptes sont déformées et ne parviennent pas à maturité de façon ordonnée. On observe une déplétion en mucine et les noyaux sont légèrement hyperchromatiques et pseudo stratifiés. Les critères les plus rigoureux de dysplasie ne sont pas satisfaits et la présence d'un infiltrat inflammatoire actif occulte la possibilité d'un diagnostic. Dans une telle situation, d'après notre expérience, il est préférable de faire répéter les biopsies après traitement.

Dysplasie de faible degré

Dans un environnement faiblement inflammatoire, les modifications cytologiques et architecturales précitées sont reconnaissables avec précision. L'ensemble des données est évocateur de modifications adénomateuses comme on les voit dans les polypes ou dans les altérations d'un petit groupe de cryptes. Les noyaux offrent une perte de polarité et un degré modéré de pléiomorphisme nucléaire avec hyperchromasie. Ces modifications peuvent être limitées à la base des cryptes ou à leur sommet, ou peuvent intéresser la crypte dans la totalité de sa longueur. En pratique, un indicateur utile est la concentration des noyaux dans la partie inférieure, la moitié basale de la crypte de la cellule épithéliale (Fig. 2).

La dysplasie peut être classée selon des degrés plus sévères mais il est communément accepté que deux cryptes doivent être atteintes pour permettre de majorer le stade de dysplasie de faible degré vers le haut degré. En raison de la rareté de la dysplasie, des difficultés de distinction entre dysplasie indéterminée et de faible degré sont à prévoir. Dès lors, un deuxième avis dans un laboratoire disposant d'une bonne expérience est recommandé puisque la majorité des anatomopathologistes sont peu préparés au diagnostic de cette lésion rare.

Dysplasie de haut degré

La majorité des anomalies cytologiques et architecturales observées dans la dysplasie de haut degré sont très voisines du carcinome *in situ* localisé à d'autres niveaux. Les noyaux ont perdu leur polarité et sont distribués au hasard dans la cellule. Ils sont hyperchromatiques, polymorphes, et présentent de nombreuses mitoses. Les cryptes ne montrent pas « d'adossement » alors que ces modifications sont évidentes même en présence d'un processus inflammatoire. Dans cette situation, un excellent critère est la position du noyau dans la cellule : si le noyau occupe plus de la moitié de la cellule, il est très probable qu'il s'agisse d'une dysplasie de haut degré (Fig. 3).

Ici encore, il faut souligner la nécessité du recours à un deuxième avis, en particulier lorsque le diagnostic implique une solution radicale telle que la chirurgie.

Classification de la dysplasie (Riddell *et al.*, réf. 26)

Dysplasie	haut degré faible degré
Indéterminée (atypique)	probablement positive inconnue probablement négative
Régénération	en rapport avec l'activité de la maladie

IMPLICATIONS CLINIQUES DU COMPTE RENDU HISTOPATHOLOGIQUE

Comme les patients atteints de colite ulcéreuse de longue durée sont suivis de façon régulière en coloscopie avec biopsies endoscopiques, le risque de manquer le diagnostic de cancer avant un stade incurable est faible. Dans la maladie de Crohn, l'identification des patients à haut risque est moins évidente et aucun consensus n'a été obtenu à propos du suivi à long terme et de la surveillance. Une biopsie faisant état de dysplasie modifie la prise en charge du patient.

Dysplasie indéterminée

La surveillance à intervalle annuel est raccourcie et, puisque les altérations épithéliales sont en grande partie dues à l'inflammation, le patient sera soumis à un traitement médical. La répétition des biopsies devrait permettre de distinguer les modifications liées à l'inflammation et celles dues à une dysplasie bien définie puisque dans la moitié des cas, on observe une régression [29].

Dysplasie de haut degré

Un diagnostic de dysplasie de haut degré, compte tenu de ses implications dans le risque de cancer, justifie une proctocolectomie. Toutefois, l'anatomopathologiste n'est pas autorisé à donner des recommandations puisque la décision dépend du facteur clinique lié à d'autres problèmes tels que le risque opératoire et l'âge du patient.

Une approche sûre en pathologie pourrait être la suivante :

— la dysplasie de haut degré est présente sur d'autres biopsies prélevées au cours de la même coloscopie ;

— la dysplasie de haut degré s'observe au même niveau lors de coloscopies répétées ;

— le diagnostic est confirmé par un autre pathologiste.



Figure 2

Dysplasie de faible degré sur muqueuse présentant des altérations villosités. Les noyaux ont une localisation basale, sont hyperchromatiques et leur présence est limitée à la partie inférieure des cellules.

Low-grade dysplasia in mucosa featuring villous alteration. The nuclei are basally located, hyperchromatic and limited to the lower half of the cells.

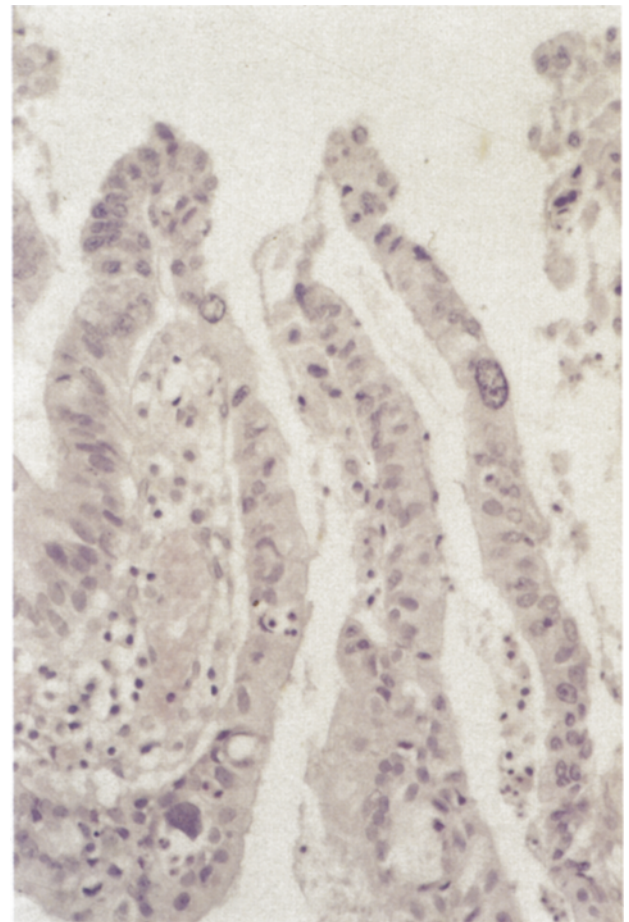


Figure 3

Même agrandissement d'aspect de dysplasie de haut degré sur une muqueuse à relief villosité. Les noyaux présentent une hyperchromasie prononcée et un pléomorphisme. Ils ont perdu leur polarité et sont distribués au hasard dans les cellules.

Same magnification featuring high-grade dysplasia in villous mucosa. The nuclei show marked hyperchromasia and pleomorphism. They have lost polarity and are randomly distributed in the cells.

Dysplasie de faible degré

Certains ont préconisé une proctocolectomie en présence d'une dysplasie de faible degré [27, 30], mesure probablement excessive en présence d'une muqueuse plane. Une attitude raisonnable consiste à réduire les intervalles de surveillance à 3 à 6 mois. En présence de lésions DALM, il devient acceptable de recommander la proctocolectomie [19, 25].

Observation d'adénome sur colite

Si un adénome est solitaire et qu'il n'est pas accompagné de dysplasie, une approche conservatrice avec résection endoscopique de l'adénome est acceptable et il n'y a pas de risque accru de cancer [31]. En revanche, si une dysplasie s'observe sur la muqueuse à distance, le traitement doit être chirurgical. La même attitude est applicable en présence d'adénomes multiples.

CONCLUSIONS

Il est très important de diagnostiquer correctement la dysplasie dans les MICI compte tenu d'implications majeures pour le patient. La rareté de la dysplasie dans un contexte de MICI, incite à recourir à l'avis d'un deuxième pathologiste et à répéter les biopsies.

Dans la colite ulcéreuse, le patient à risque est bien déterminé et désormais, il doit être suivi. Dans la maladie de Crohn, les facteurs de risque sont moins bien connus.

Après diagnostic de dysplasie sur une biopsie, environ le tiers ou la moitié des patients ne présentent pas de cancer démontrable sur pièce de résection chirurgicale [32]. Chez ces patients, la chirurgie a une valeur préventive. Tant qu'un meilleur marqueur de la prévention du cancer n'est pas disponible, la proctocolectomie reste finalement la seule mesure prophylactique efficace.

RÉFÉRENCES

1. MORSON B.C., PANG L.S. — Rectal biopsy as an aid to cancer control in ulcerative colitis. *Gut*, 1967, 8, 423-434.
2. RANSOHOFF D.F., RIDDELL R.H., LEVIN B. — Ulcerative colitis and colonic cancer. Problems in assessing the diagnostic usefulness of mucosal dysplasia. *Dis. Colon Rectum*, 1985, 28, 383-388.
3. WARREN R., BARWICK K.W. — Crohn's colitis with carcinoma and dysplasia: report of a case and review of 100 small and large bowel resections for Crohn's disease to detect incidence of dysplasia. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1983, 7, 151-159.
4. KEWENTER J., AHLMAN H., HULTEN L. — Cancer risk in extensive ulcerative colitis. *Ann. Surg.*, 1978, 188, 824-828.
5. BUTT J.H., LENNERD-JONES J.E., RITCHIE J.K. — A practical approach to the risk of cancer in Inflammatory Bowel Disease. *Med. Clin. NAm.*, 1980, 64, 1203-1220.
6. YARDLEY J.H., RANSOHOFF D.F., RIDDELL R.H., GOLDMAN H. — Cancer in inflammatory bowel disease: how serious is the problem and what should be done about it? (Editorial). *Gastroenterology*, 1983, 85, 197-200.
7. WOOLRICH A.J., DASILVA M.D., KORELITZ B.I. — Surveillance in the routine management of ulcerative colitis: the predictive value of low-grade dysplasia. *Gastroenterology*, 1992, 103, 431-438.
8. TAYLOR B.A., PEMBERTON J.H., CARPENTER H.A., LEVIN K.E., SCHROEDER K.W., WELLING D.R., SPENCER M.P., ZINSMEISTER A.R. — Dysplasia in chronic ulcerative colitis: implications for colonoscopic surveillance. *Dis. Colon Rectum*, 1992, 35, 950-956.
9. LEIDENIUS M., KELLOKUMPU I., HUSA A., RIIHELA M., SIPPONEN P. — Dysplasia and carcinoma in long-standing ulcerative colitis: an endoscopic and histological surveillance programme. *Gut*, 1991, 32, 1521-1525.
10. COLLIER P.E., TUROWSKI P., DIAMOND D.L. — Small intestinal adenocarcinoma complicating regional enteritis. *Cancer*, 1985, 55, 516-521.
11. HAMILTON S.R. — Colorectal carcinomas in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1985, 89, 398-407.
12. CUVELIER C., BEKAERT E., DE POTTER C., PAUWELS C., DE VOS M., ROELS H. — Crohn's disease with adenocarcinoma and dysplasia. Macroscopical, histological and immunohistochemical aspects of two cases. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1989, 13, 187-196.
13. PETRAS R.E., MIR-MADJLESSI S.H., FARMER R.G. — Crohn's disease and intestinal carcinoma: a report of 11 cases with emphasis on associated epithelial dysplasia. *Gastroenterology*, 1987, 93, 1307-1314.
14. GLOTZER D.J. — The risk of cancer in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1985, 89, 438-441.
15. STAHL T.J., SCHOETZ D.J. Jr, ROBERTS P.L., COLLER J.A., MURRAY J.J., SILVERMAN M.L., VEIDENHEIMER M.C. — Crohn's disease and carcinoma: increasing justification for surveillance? *Dis. Colon Rectum*, 1992, 35, 850-856.
16. LASHNER B.A. — Risk factors for small bowel cancer in Crohn's disease. *Dig. Dis. Sci.*, 1992, 37, 1179-1184.
17. LYNCH D.A.F., LOBO A.J., SOBALA G.M., DIXON M.F., AXON A.T. — Failure of colonoscopic surveillance in ulcerative colitis. *Gut*, 1993, 34, 1075-1080.
18. BUTT J.H., KONISHI F., MORSON B.C., LENNARD-JONES, RITCHIE J.K. — Macroscopic lesions in dysplasia and carcinoma complicating ulcerative colitis. *Dig. Dis. Sci.*, 1983, 28, 18-26.
19. BUTT J.H., PRICE A., WILLIAMS C.B. — Dysplasia and cancer in ulcerative colitis. In *Inflammatory Bowel Disease* (eds R.N. Allen, R.B. Keighley, J. Alexander-Williams, C. Hawkins), 1983, Churchill Livingstone, Edinburgh, 140-153.
20. ISAACSON P. — Tissue demonstration of carcinoembryonic antigen (CEA) in ulcerative colitis. *Gut*, 1976, 17, 561-567.
21. ALLEN D.C., BIGGART J.D., ORCHIN J.C., FOSTER H. — An immunoperoxidase study of epithelial marker antigens in ulcerative colitis with dysplasia and carcinoma. *J. Clin. Pathol.*, 1985, 38, 18-29.
22. JASS J.R., ENGLAND J., MILLER K. — Value of mucin histochemistry in follow up surveillance of patients with long-standing ulcerative colitis. *J. Clin. Pathol.*, 1986, 39, 393-398.
23. GOH H.S., JASS J.R. — DNA content and the adenoma-carcinoma sequence in the colorectum. *J. Clin. Pathol.*, 1986, 39, 387-392.
24. CUVELIER C., MORSON B.C., ROELS H. — DNA content in cancer and precancer lesions in ulcerative colitis. *Histopathology*, 1987, 11, 927-939.
25. BLACKSTONE M.O., RIDDELL R.H., ROGERS B.H.G., LEVIN B. — Dysplasia-associated lesion or mass (DALM) detected by colonoscopy in long-standing ulcerative colitis: an indication for colectomy. *Gastroenterology*, 1981, 80, 366-374.
26. RIDDELL R.H., GOLDMAN H., RANSOHOFF D.F., APPELMAN H.D., FENOGLIO C.M., HAGGITT R.C., AHREN C., CORREA P., HAMILTON S.R., MORSON B.C., SOMMERS S.C., YARDLEY J.H. — Dysplasia in inflammatory bowel disease. *Hum. Pathol.*, 1983, 14, 931-968.
27. ISAACSON P. — Immunoperoxidase study of the secretory immunoglobulin system in colonic neoplasia. *J. Clin. Pathol.*, 1982, 35, 14-25.
28. MORSON B.C., JASS J.R. — Precancerous lesions of the Gastrointestinal Tract. A histological classification. 1985, Ballière-Tindall, London.
29. BROSTRUM O., LOFBERG R., OST A., REICHARD H. — Cancer surveillance of patients with longstanding ulcerative colitis: a clinical, endoscopic and histological study. *Gut*, 1986, 27, 1408-1413.
30. RUBIO C.A., JOHANSSON C., SLEZAK P., OHMAN U., HAMMARBERG C. — Villous dysplasia: an ominous histologic sign in colitic patients. *Dis. Colon Rectum*, 1984, 27, 283-287.
31. RUBIN P.H., FRIEDMAN S., HARPAZ N., GOLDSTEIN E., WEISER J., SCHILLER J., WAYE J.D., PRESENT D.H. — Colonoscopic polypectomy in chronic colitis: conservative management after endoscopic resection of dysplastic polyps. *Gastroenterology*, 1999, 1295-1300.
32. YARDLEY J.H., BAYLESS T.M., DIAMOND M.P. — Cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 1979, 76, 221-225.

INTRODUCTION

In both ulcerative colitis and Crohn's disease there is a well-known increased risk of developing colorectal cancer. Although the number of deaths from colonic cancer in Inflammatory Bowel Diseases (IBD) is low — less than 1% of all colorectal adenocarcinomas — it is the role of the pathologist to recognize epithelial dysplasia in the colitis-carcinoma sequence. Within the

colitic population some 3% of all patients will eventually die from cancer.

It was found by Morson and Pang that detecting dysplasia in a rectal biopsy was a marker for the presence of cancer or its subsequent development [1]. However, in ulcerative colitis, there also occur cases of cancer without preceding dysplasia and in Crohn's disease as well not all cases are related to epithelial dysplasia locally or at distance [2, 3]. Problems with the

diagnosis of dysplasia are that milder degrees are often difficult to distinguish from such regenerative features, that most pathologists, because of the rarity of the problem, are inexperienced in recognizing dysplasia, and finally that, after a confident diagnosis of dysplasia, there will have to be decided for further (surgical) action for the patient even in the absence of cancer.

The pathologists need to know they are dealing with patients at high risk of developing cancer and should be able to advise the clinician when dysplasia was found in a context of chronic IBD.

WHAT PATIENT IS AT RISK AND WHICH PROCEDURE(S) SHOULD BE PERFORMED ?

In ulcerative colitis the cancer incidence is 1 % at 10 years, rising to 3.5-4.5 % between 10 and 20 years, but if extensive colitis is considered, the cumulative incidence varies from 3 % at 10 years, 9.6 % at 15 years and 24.2 % at 20 years [4]. The cancer risk expressed as patient-years are : 1/564 patient-years with a history of less than 10 years ; 1/71 patient-years if 10-20 years history and 1/36 patient years after more than 20 years of disease [5]. Even after ileo-rectal anastomosis, the rectal cancer risk remains high.

For the at-risk patient it is now advised to perform an annual colonoscopy with multiple samples at 10 cm intervals when the mucosa is flat, and to take more biopsies in areas where the mucosa is raised [6]. It is claimed that low-grade dysplasia is predictive of future cancer development and warrants further follow-up [7], but that colonoscopic biopsies alone are insufficient to detect dysplasia in the at-risk patient [8], whereas others plead for endoscopic surveillance as a safe alternative for prophylactic colectomy [9].

In Crohn's disease quantification of the cancer risk is more difficult. Some of the early reports mentioned an origin in segments of by-passed bowel, but tumours were also reported at the same time of diagnosis of Crohn's disease in other cases [10]. Colonic carcinoma may arise in macroscopically uninvolved mucosa or in segments of active disease,

Also in Crohn's disease there are arguments for the dysplasia-carcinoma sequence [11-13] but this has not been consistently demonstrated [3, 14]. Determination of a high-risk group of patients includes early onset and long duration of disease, by-passed segments, strictures and fistulae (and for small intestinal malignancy) proximal small bowel disease, use of 6-mercaptopurine, and the hazardous occupations associated with increased risk of colorectal cancer [15, 16].

Given the technical problems in detecting and localizing dysplasia, it seems not effective to advice a similar surveillance programme in Crohn's disease as in ulcerative colitis [17], because also the small bowel may be affected.

Assessing the increased cancer risk is difficult and there are considerable differences in reported series, ranging from no increased risk up to 4-26.6 increased

risk. There have also been reports on tumours at other locations of the alimentary tract as well as an excess of extra-intestinal tumours in some series.

THE VALUE OF DETECTING DYSPLASIA IN CANCER SURVEILLANCE

Since its description by Morson and Pang the detection of dysplasia is considered to be a pre-cancerous lesion, which is a suitable marker for cancer surveillance [1]. Patients with an endoscopic lesion will already have a carcinoma, whereas cancer will be less present in a flat mucosa featuring dysplasia alone [18]. The maximum diagnostic yield of cancer based on the presence of severe dysplasia is 62 % [19] and the likelihood of a rectal biopsy showing high-grade dysplasia when a cancer was subsequently removed varied between 73 and 87 %.

Rectal biopsy and colonoscopy, using standard haematoxylin/eosin staining, are still the best screening methods available, although there has been a search for better techniques like detection of CEA [12, 20, 21], altered mucins [22], or the determination of nuclear DNA content [23, 24]. However, hitherto the best evaluation method of dysplasia remains the histological approach.

MACROSCOPIC FEATURES OF DYSPLASIA

Dysplasia in ulcerative colitis can occur in a macroscopically uninvolved or atrophic mucosa. One feature of dysplasia that may be recognized macroscopically is the velvety mucosal appearance, corresponding with the microscopic villous change of the mucosa (Fig. 1). Plaques and polypoidal lesions together with strictures or occasional ulcerations may be present and correspond to older lesions. These lesions, dysplasia-associated lesions or mass (DALM), may already be invasive and are often multiple [25].

In general, cancers are more present in grossly visible lesions than in flat mucosa, regardless of the degree of dysplasia. Therefore it is nowadays accepted to perform a colectomy in the presence of low-grade dysplasia, under condition that a macroscopic lesion is present. If there is a flat mucosa only, it is advised to await the occurrence of high-grade dysplasia.

MICROSCOPIC FEATURES AND CLASSIFICATION OF DYSPLASIA

The histological features of dysplasia are basically the same as — for instance — in the uterine cervix and include cytological and architectural abnormalities. Taking into consideration that inflammatory activity can induce reactive epithelial changes closely resembling dysplastic alterations and that these reactive lesions may be present in isolated crypts interspersed amongst normal ones, it will be of utmost importance not to overinterpret the aforementioned « atypical » abnormalities as dysplasia. Whereas cytological and

architectural changes can be enumerated, no one of these is completely diagnostic of dysplasia. The diagnosis is based on several combinations of histo- or cytological changes. A useful classification is the one proposed by Riddell et al. [26] where dysplasia is defined as being unequivocally neoplastic changes of the epithelium. It is based on the belief that increasing degrees of severity of dysplasia have an increasing malignant potential, only in flat lesions. If raised lesions are present, low-grade dysplasia and cancer can occur together. This is in contrast with the concept that dysplasia must evolve through increasing degrees of severity in order to become invasive, but this has been disputed by different authors [24, 27, 28].

Cytological changes

The crypt epithelial cells are more undifferentiated, goblet cells are reduced, or when present take on a rounded appearance of « dystrophic » goblet cells with mucus displaced at the basal side of the nucleus. The disappearance of the mucin induces an eosinophilic cytoplasm staining. The nuclei vary in size, shape and position, causing the cell stratification within crypts. Hyperchromasia is caused by the coarse nuclear chromatin and the number of mitoses is increased. Useful is the finding of mitoses in the upper third of the crypt. This should alert the pathologist to search for other signs of dysplasia.

Architectural changes

Elongation of the crypts with abnormal villous pattern or budding in an adenomatous pattern are main structural abnormalities. In ulcerative colitis a thickened mucosa is always suspected. The changes may be limited to a small number of crypts or parts of crypts [26]. Cytological abnormalities in one crypt only must be compared with the adjacent mucosa, but it is unlikely that a confident diagnosis of dysplasia can be made. If less than four crypts are affected, it is proposed that « indefinite » is used.

Colitic mucosa featuring degeneration

In active inflammation neutrophils can damage the mucosa, induce goblet cell discharge, cytoplasmic swelling and fragmentation, and epithelial sloughing. It is advised to be very cautious before making a diagnosis of dysplasia in such circumstances. Sometimes, the crushing artefact at the edge of a biopsy may cause nuclear hyperchromasia and polymorphism, but these changes are confined to one or two crypts and are insufficient for a diagnosis of dysplasia.

Mucosa in regeneration

Here the changes induced by active disease cause epithelial cell alterations like flattening, cuboidal or low columnar shapening. In regeneration the nuclei are rather vesicular than hyperchromatic and have prominent eosinophilic nucleoli. Generally, there may be loss of polarity but the number of epithelial cells will not be increased and they will not feature stratification. As the mucosa heals it can become villous, the

cells more columnar, the nuclei larger and the chromatin more coarse thus more resembling low-grade dysplasia. Mostly, the presence of active inflammation will indicate the regenerative nature of the disease, but uncertainty at this stage warrants a statement of indefinite (atypical) for dysplasia and the recommendation for repeating biopsies after a short interval.

Mucosa « indefinite » for dysplasia

In this category the criteria for a confident diagnosis of dysplasia are insufficient. In contrast with Riddell et al. [26], we feel that it is often impossible to subclassify « indefinite », and we wonder if it makes sense from a practical viewpoint to subdivide a group of pathologies which is already difficult enough to diagnose.

The crypts are usually distorted and do not mature in an orderly fashion. There is mucin depletion and the nuclei are somewhat hyperchromatic and pseudostratified. The most stringent criteria of dysplasia are not completely fulfilled and the presence of an active inflammatory infiltrate obscures a possible diagnosis. In such situations it is our policy to ask for a repeated biopsy after treatment.

Low-grade dysplasia

Under low inflammatory conditions, the cytological and architectural changes described above should be confidently recognized. The overall features resemble the adenomatous changes as seen in polyps or alterations in (small) groups of crypts. The nuclei exhibit a loss of polarity and a moderate degree of nuclear pleomorphism and hyperchromasia. The changes can be limited to the crypt base or tip, or may be present over the entire crypt length. Practically, a good reference is that nuclei are confined to the lower, basal half of the crypt epithelial cell (Fig. 2).

Dysplasia will be classified according to its worst degree, but it is accepted that more than two crypts should be altered in order to upgrade lesions from low-grade to high-grade. It is to be expected — given the rarity of dysplasia — that it will be difficult to cut off between indefinite and low-grade dysplasia. Thus, it is stated that asking for a second opinion in the diagnosis of dysplasia is part of good laboratory practice, because most pathologists lack experience in diagnosing this rare condition.

High-grade dysplasia

Most of the cytological and architectural changes seen in high-grade dysplasia are very close to carcinoma in situ in other sites. Nuclei have lost polarity and are randomly located in the cell. They are hyperchromatic, polymorphic and feature numerous mitoses throughout the crypt. Crypts may exhibit « back to back » arrangement and the changes are obvious even in the presence of inflammation. Here to a good criterion is the nuclear position in the cell: if the nucleus takes up more than halfway the cell, it is likely to be high-grade dysplasia (Fig. 3).

Again, it has to be emphasized that seeking a second opinion is recommended, especially when the diagnosis has radical implications such as surgery.

Classification of dysplasia (Riddell et al., ref. 26)

Dysplasia	high grade low grade
Indefinite (atypia)	probably positive unknown probably negative
Regeneration	related to active disease

CLINICAL IMPLICATIONS OF THE HISTOPATHOLOGICAL REPORT

As patients with long-standing ulcerative colitis are followed up with regular colonoscopy or rectal biopsies, the risk of missing a cancer before it is incurable is low. In Crohn's disease determination of high-risk patients is less clear and there is no consensus on long-term follow-up and surveillance. A biopsy report of dysplasia will affect the patient's management.

Indefinite for dysplasia

The yearly follow-up interval will be shortened and, because epithelial changes are largely induced by inflammation, the patient will be treated medically. Repeating the biopsy should allow to distinguish between excessive inflammatory changes and definite dysplasia, since in half the cases the changes resolve [29].

High-grade dysplasia

A diagnosis of high-grade dysplasia, with its implication of cancer risk, should be followed by proctocolectomy. The pathologist, however, can only make recommendations since clinical decisions are also related with other conditions such as operative risk and

age of the patient. Nevertheless a safe procedure should be that either :

- high-grade dysplasia be present in other biopsies taken during the same colonoscopy ;
- high-grade dysplasia is found in the same area at repeated colonoscopy ;
- the diagnosis be confirmed by another pathologist.

Low-grade dysplasia

Some advocate a proctocolectomy when low-grade dysplasia is found [27, 30], but if the mucosa is flat, this is probably too drastic. A reasonable attitude is to reduce the screening interval to 3-6 months. If DALM is present, it is acceptable to recommend proctocolectomy [19, 25].

Finding an adenoma in colitis

If the adenoma is solitary and there is no accompanying dysplasia a conservative approach with colonoscopic adenoma resection is acceptable as there is no increased cancer risk [31]. In contrast, if dysplasia is found in mucosa at distance, surgery should be performed. The same applies for finding multiple adenomas.

CONCLUSIONS

It is very important to diagnose dysplasia in IBD correctly as it has serious implications for the patient. As dysplasia in the context of IBD is very rare, it is advised to have it confirmed by a second pathologist, and in repeated biopsies.

In ulcerative colitis the patient at risk is well determined and, hence, can be followed up. In Crohn's disease the risk factors are less well known.

After diagnosing dysplasia on a biopsy, between 1/3 and 1/2 of patients will not have a demonstrable cancer in their surgical specimen [32]. In these patients cancer has been prevented. Unless better preventive markers will be developed, proctocolectomy will be the only prophylactic procedure.