

# NIESWOISTE ZAPALENIE JELIT JAKO STAN PRZEDRAKOWY

PRZEMYSŁAW MAJEWSKI

Katedra i Zakład Patomorfologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

## 1. Wstęp

Nieswoiste choroby zapalne jelit (NChZJ; *inflammatory bowel disease*) obejmują: wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG; *ulcerative colitis*), chorobę Leśniowskiego-Crohna (ChLC; *Crohn disease*) i nieokreślone zapalenie jelit (*indeterminate colitis*) [1].

### 1.1. Epidemiologia nieswoistej choroby zapalnej jelit

Zachorowalność na NChZJ jest największa w krajach skandynawskich, Wielkiej Brytanii i Ameryce Północnej, mniejsza w Europie Środkowej i najmniejsza w Azji i Afryce. W większości krajów pod koniec ubiegłego wieku wskaźnik nowych zachorowań wahał się od 2 do 15 na 100 000 ludności. Wskaźnik chorobowości w tych samych krajach wynosił wtedy 30–120 na 100 000 mieszkańców [2, 3].

Podczas gdy zachorowalność na WZJG jest mniej więcej stała, to zachorowalność na ChLC w drugiej połowie ubiegłego wieku stale wzrastała.

Na NChZJ chorują głównie ludzie młodzi pomiędzy 20. a 40. rokiem życia. Drugi szczyt zachorowań występuje po 60. roku życia [2, 3]. Ocena zachorowalności na NChZJ w Polsce oparta na ogólnopolskich rejestrach szpitalnych wykazała, że w 2007 r. stwierdzono 4,2 nowych przypadków ChLC i 12,8 nowych przypadków WZJG na 100 000 mieszkańców. W latach 2004–2007 liczba nowych hospitalizacji z powodu ChLC znacząco wzrosła, zwłaszcza w najmłodszych grupach wiekowych, a liczba hospitalizacji z powodu WZJG zmniejszyła się przede wszystkim w grupie ludzi starszych [4].

### 1.2. Patogeneza nieswoistej choroby zapalnej jelit

Etiopatogeneza NChZJ jest złożona i nie do końca poznana. Przyjmuje się, że za rozwój choroby odpowiadają czynniki genetyczne, środowiskowe i immunologiczne.

Większość badaczy sądzi, że NChZJ powstają w wyniku połączenia wadliwego oddziaływania pomiędzy środowiskiem, gospodarzem a jego mikroflorą jelitową z zaburzeniem funkcji nabłonka jelit

i nieprawidłową odpowiedzią immunologiczną błony śluzowej [5–11].

## 2. Morfologia nieswoistej choroby zapalnej jelit

### 2.1. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

#### Zmiany makroskopowe

Zmiany zapalne we WZJG są rozlane i zazwyczaj najbardziej nasilone w prostnicy i esicy. Proksymalnie zmiany zajmują różną długość, czasem całe jelito grube i mogą przechodzić na końcowy odcinek jelita cienkiego. Powierzchnia błony śluzowej jelita jest zaczerwieniona, ziarnista, krucha, łatwo krwawi. Występują owrzodzenia różnej wielkości i w różnej liczbie. Regenerująca błona śluzowa jest zanikowa, a pozostawione stosunkowo niezmiennione fragmenty błony śluzowej wystają nad powierzchnię, tworząc tzw. polipy rzekome. Nacieki zapalne zasadniczo dotyczą tylko błony śluzowej i pozostałe warstwy ściany jelita są z reguły niezmiennione, chyba że dojdzie do skrócenia jelita po latach trwania choroby lub powikłania w postaci *megacolon toxicum* [1, 12].

#### Zmiany mikroskopowe

W pełnoobjawowej chorobie zmiany zapalne zajmują błonę śluzową i czasem najbliższe naczynia poniżej *muscularis mucosae*. W silnie przekrwionej błonie śluzowej obecny jest współistniejący przewlekły i ostry naciek zapalny. Przewlekły naciek zapalny to znaczna liczba limfocytów, plazmocytów i makrofagów, natomiast ostry naciek zapalny, „aktywny”, mierzony jest ilością granulocytów obojętnochłonnych. W większej ilości występują też eozynofile i komórki tuczne. Granulocyty znajdują się nie tylko w blaszce właściwej, lecz wnikają także na teren nabłonka krypt, tworząc *cryptitis* i mikroropnie. Mikroropnie niszczą krypty i prowadzą do owrzodzeń pokrytych treścią ropną. W regenerującym nabłonku jest mniej komórek kubkowych i mniej śluzu pokrywa błonę śluzową. W fazie remisji zmiany te ustępują i obraz może być albo bliski normy, albo błona śluzowa jest zanikowa i przebudowana w wyniku poprzednich

zmian i towarzyszy temu tylko przewlekły, umiarkowany naciek zapalny [1, 12–15].

## 2.2. Choroba Leśniowskiego-Crohna

### *Zmiany makroskopowe*

Zmiany zapalne mogą dotyczyć każdego odcinka przewodu pokarmowego, ale najczęściej stwierdzane są w jelicie biodrowym, w dystalnych 15–25 cm tego odcinka. U 15–30% chorych choroba ograniczona jest do jelita grubego, a w podobnej liczbie przypadków występuje zarówno w jelicie cienkim, jak i grubym. Charakterystyczna jest dla tej choroby odcinkowość zmian, z segmentami zajęтыми i wolnymi od zmian. W zajęтым odcinku zewnętrzna powierzchnia jelita jest zaczerwieniona, przekrwiona i pokryta surowiczo-włóknikowym wysiękiem. Powierzchnia błony surowiczej jelita może być również ziarnista z widocznymi zrostami łącznotkankowymi. Ściana jelita jest pogrubiała i obrzęknięta, a w przypadkach z rozległym włóknieniem – twarda przypominająca sztywną rynnę. Błona śluzowa wykazuje linearne owrzodzenia o nieregularnym serpentynowym przebiegu. Nasilający się obrzęk błony śluzowej pomiędzy linearnymi owrzodzeniami doprowadza do obrazu przypominającego drogę wybrukowaną kamieniami. Na podłożu nadżerek i mikroowrzodzeń powstają płytkie owrzodzenia stopniowo powiększające się i przyjmujące kształty geograficzne. Owrzodzenia linearne, szczelinowate rozgałęziają się, penetrują głęboko w ścianę jelita, tworząc zrosty, przetoki i ropnie okołojelitowe [1, 12].

### *Zmiany mikroskopowe*

Początek zmian mikroskopowych polega na obrzęku błony podśluzowej, w której widoczne są mufkowane nacieki zapalne wokół naczyń. Nad kępkami Peyera mogą powstawać drobne aftowate nadżerki. Z czasem zmiany zapalne stają się bardziej rozlane, z obfitym naciekiem limfoidalnym, najsilniejszym w błonie śluzowej i podśluzowej, zajmującym wraz z postępowaniem włóknienia wszystkie warstwy ściany jelita. W 50–87% przypadków udaje się znaleźć w nacieku zapalnym sarkoidalne ziarniniaki nabłonkowatokomórkowe. Ziarniniaki obecne są również w obrębie węzłów chłonnych w 20–38% przypadków. W nacieku zapalnym występują obficie nieraz także plazmocyty i eozynofile [1, 12–15].

## 2.3. Nieokreślone zapalenie jelita grubego

Nachodzenie na siebie zmian makroskopowych i mikroskopowych występujących we WZJG i ChLC jest częste i w 10% przypadków NChZJ nie można ustalić rozpoznania jednej z tych chorób. W takich przypadkach należy ustalić rozpoznanie nieokreślonego zapalenia jelita grubego. Należy zaznaczyć, że

w tej postaci NChZJ jelito cienkie jest zawsze wolne od zmian chorobowych, a zmiany szerzą się przez ciągłość w jelicie grubym, podobnie jak we WZJG. Nieregularna dystrybucja zmian zapalnych, szczeliny, zmiany okołodbytnicze i zajęcie całej grubości ściany jelita poprzez proces zapalny przypomina natomiast ChLC. Patomorfolog może postawić diagnozę nieokreślonego zapalenia jelita grubego wyłącznie w przypadku oceny preparatu operacyjnego – wycinki pochodzące z oligobiopsji nie dają podstaw do ustalenia takiego rozpoznania [1, 13, 14, 16].

## 3. Nowotworzenie związane z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit

Pacjenci z NChZJ są narażeni na rozwój raka. Dotyczy to zwłaszcza osób, które zaczęły chorować we wczesnym okresie życia, chorują 8–10 lat oraz mają całe jelito grube zajęte przez naciek zapalny [3, 11, 17, 18].

Jednym z najmniejbezpiecznych długookresowych powikłań WZJG i ChLC jest powstawanie zmian nowotworowych. Proces ten rozpoczyna się dysplazją, która, tak samo jak w innych odcinkach przewodu pokarmowego, stanowi krok w kierunku powstania w pełni rozwiniętego raka [3, 17]. Ryzyko wystąpienia dysplazji jest związane z kilkoma czynnikami [1, 11, 18]:

- ryzyko wzrasta gwałtownie po upływie 8–10 lat od początku choroby;
- u pacjentów z zajęтым całym jelitem grubym (*pancolitis*) występuje większe ryzyko dysplazji niż u osób z chorobą ograniczoną jedynie do lewej połowy okrężnicy;
- zwiększona częstość występowania i nasilenie aktywnych procesów zapalnych (charakteryzujących się obecnością neutrofilów) może zwiększać ryzyko wystąpienia dysplazji;
- ryzyko wystąpienia dysplazji jest znacznie nasilonie u pacjentów z współistniejącym pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych ze stwardnieniem.

Zagrożenie rakiem pojawia się przy ponad ośmioletnim przebiegu choroby i narasta w miarę dalszego jej trwania [11, 18]. Ryzyko rozwoju raka, jak to podano powyżej, jest większe w *pancolitis* (25% po 20 latach trwania choroby) aniżeli w *proctosigmoiditis* (3,7% po 20 latach trwania choroby) [18].

Według danych z metaanalizy 116 publikacji w trwającym 10 lat WZJG ryzyko rozwoju raka wynosi 3,5%, 10,1% w chorobie trwającej 20 lat i 18% w chorobie trwającej 30 lat. W tym samym opracowaniu stwierdzono, że ryzyko rozwoju raka we WZJG nie zmienia się na przestrzeni lat, a ryzyko rozwoju raka w ChLC ciągle narasta i wynosi obecnie 1,5% w trwającej 10 lat ChLC, 4,5% w chorobie trwającej 20 lat i 10,8% w chorobie trwającej 30 lat. Zbiorcze ryzyko rozwoju choroby nowotworowej wynosi dla

NChZJ trwającej 10 lat 2,9%, 6,6% w chorobie trwającej 20 lat i 14,3% w chorobie trwającej 30 lat [3].

Z kolei zagrożenie rozwojem dysplazji dużego stopnia lub raka jelita grubego u pacjentów z NChZJ wynosi średnio 2,2%, a dla pacjentów z długotrwałą i zaawansowaną chorobą – 7,0%. Ryzyko rozwoju dysplazji dużego stopnia i raka gruczołowego znacznie spada u chorych reagujących korzystnie na terapię immunosupresyjną i wynosi 0,28% [19].

W badaniach przeprowadzonych na ponad 10 000 przypadków NChZJ wykazano, że wskaźnik ryzyka śmiertelności wynosi dla ChLC 1,26, a dla WZJG 1,04. Wskaźnik ten wzrasta w ciągu pierwszego roku po zabiegu chirurgicznym. Najczęstszą przyczyną zgonów w ChLC jest rak jelita grubego, a następnie kolejno: chłoniak nieziarniczy (*non-Hodgkin lymphoma*), choroby układu pokarmowego, zatorowość płucna i posocznica. W przebiegu WZJG pacjenci umierają przede wszystkim z powodu raka jelita grubego, a następnie z powodu chorób układu pokarmowego i oddechowego [17].

W diagnostyce i profilaktyce raka jelita grubego niezwykle ważne jest wykrycie ognisk dysplazji w błonie śluzowej jelita. Dysplazja jest nowotworową przemianą nabłonka. Wyróżnia się dysplazję w płaskiej błonie śluzowej oraz dysplazję uniesioną. Zmiana płaska jest zwykle niewidoczna endoskopowo. Zmiana uniesiona, widoczna endoskopowo, określana nazwą DALM (*dysplasia associated lesion or mass*) odnosi się do guza o szerokiej podstawie, nierównych obrysach i wysokim ryzyku zezłośliwienia. Inną formą jest ALM (*adenoma-like mass*), czyli zmiana siedząca lub uszypułowana o wyglądzie polipa z małym ryzykiem zezłośliwienia. Zmiana typu ALM musi być różnicowana z gruczolakiem sporadycznym, a kryterium rozpoznania stanowią wycinki pobrane z podstawy i otoczenia polipa [11, 14, 18, 20].

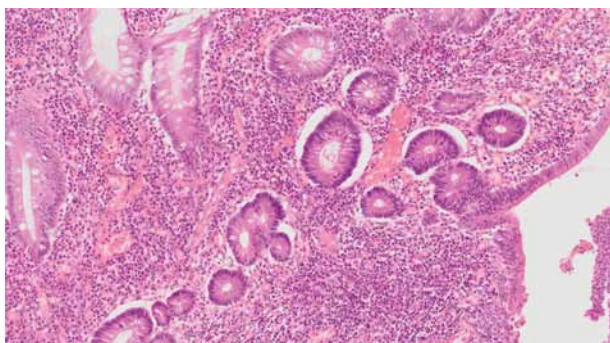
Odróżnienie ALM od DALM i gruczolaka sporadycznego jest trudne i dlatego ostatnio rezygnuje się z tych terminów na rzecz używanego ogólnie pojęcia dysplazji. Ocena dysplazji powinna być dokonana przez doświadczonych patomorfologów i najlepiej

w okresie remisji choroby. Zmiany aktywne, w których zachodzą procesy zapalno-regeneracyjne, mogą być powodem nieprawidłowych rozpoznań [16, 18].

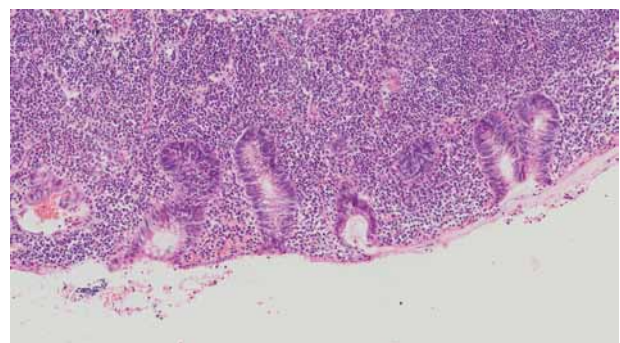
Aktualna klasyfikacja dysplazji/neoplazji śród nabłonkowej w przewodzie pokarmowym została opracowana przez Światową Organizację Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) w 2010 r. [22]. Według jej wytycznych terminy „dysplazja” i „neoplazja śród nabłonkowa” są synonimami i mogą być używane zamiennie, bez preferencji żadnego z nich. Według WHO [22] zmiany powyższe dzielone są na następujące kategorie:

- I. Dysplazja nieobecna.
- II. Dysplazja niezdefiniowana (*indefinite for dysplasia*).
- III. Dysplazja pozytywna:
  - małego stopnia (*low grade dysplasia*),
  - dużego stopnia (*high grade dysplasia*).
- IV. Rak śródśluzówkowy (*intramucosal carcinoma*).

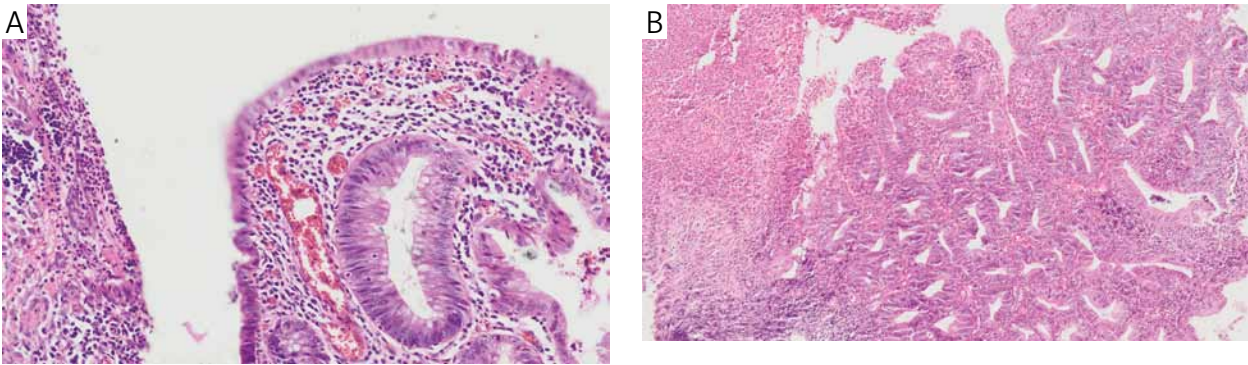
Klasyfikacja opiera się na badaniach Riddella i wsp. [21] z następnymi modyfikacjami innych badaczy [11, 13, 14, 18]. Według tych autorów w dysplazji niezdefiniowanej obecne są jedynie dyskretne zmiany cytologiczne w jądrze komórkowym, bez przebudowy krypt gruczołowych (ryc. 1.). W przypadku rozpoznania dysplazji nieokreślonej patolog nie może całkowicie potwierdzić rozpoznania śród nabłonkowego nowotworzenia, gdyż podobne zmiany w obrazie mikroskopowym stwierdza się również w procesach regeneracyjnych [22]. Dysplazja małego stopnia dotyczy zaburzeń cytologicznych w komórce w połączeniu z niewielkimi zmianami struktury cew gruczołowych (ryc. 2.). Rozpoznanie dysplazji małego stopnia wymaga wykonywania badań kontrolnych, ponieważ w nielicznych przypadkach identyczny jak w dysplazji obraz mikroskopowy może występować w regeneracji [22]. W dysplazji dużego stopnia obok nasilonych zmian cytologicznych w obrębie komórki nabłonka obecne są znacznego stopnia zaburzenia budowy cew gruczołowych z istotnym zmniejszeniem ilości blaszki właściwej na rzecz rozrośniętych krypt, a cewy gruczołowe przylegają bok do boku (ryc. 3A, ryc. 3B). Rozpoznanie dysplazji dużego stopnia jest



Rycina 1. Dysplazja niezdefiniowana (*indefinite for dysplasia*). Wrzodziejące zapalenie jelita grubego – wywiad 13-letni. Barwienie HE



Rycina 2. Dysplazja małego stopnia (*low grade dysplasia*). Wrzodziejące zapalenie jelita grubego – wywiad 10-letni. Barwienie HE



Rycina 3. A) Dysplazja dużego stopnia (*high grade dysplasia*). Wrzodziejące zapalenie jelita grubego – wywiad 25-letni. Barwienie HE. B) Dysplazja dużego stopnia (*high grade dysplasia*). Choroba Leśniowskiego-Crohna – wywiad 8-letni. Barwienie HE

równoznaczne z rozpoznaniem nowotworu śród-nabłonkowego, który prędzej czy później przejdzie w formę inwazyjną [22]. Rak wewnątrzśluzówkowy to nowotwór naciekający wyłącznie błonę śluzową i nienaciekający błony mięśniowej śluzówki (ryc. 4.). Wszystkie opisane powyżej stadia transformacji nowotworowej są zmianami lokalnymi niemającymi zdolności dawania przerzutów nowotworowych [1, 11, 12, 18, 21].

Próby zastosowania badań immunohistochemicznych w diagnostyce stopnia dysplazji nie przyniosły zadowalających wyników. Obserwowano wzrost ekspresji p53 i Ki67 w miarę wzrostu stopnia dysplazji, lecz wyniki tych badań nie były statystycznie istotne [18]. Ostatnio prowadzone są badania nad przydatnością immunohistochemicznej oceny ekspresji alfa-metylocyl-CoA (AMACR) przeciwciała używanego z powodzeniem w diagnostyce raka prostaty, dla diagnostyki zmian dysplastycznych i nowotworów przewodu pokarmowego. Ekspresji AMACR nie stwierdzono w błonie śluzowej pacjentów z WZJG bez ognisk dysplazji, wykazano natomiast ekspresję AMACR w ogniskach dysplazji małego stopnia w 96%, dużego stopnia w 80% i nacieku nowotworowym w 71%. Być może badania tego antygenu będą pomocne w diagnostyce patomorfologicznej i stopniowaniu dysplazji. Jednak ciągle najważniejsza jest ocena rutynowych preparatów histologicznych przez doświadczonego patomorfologa [18].

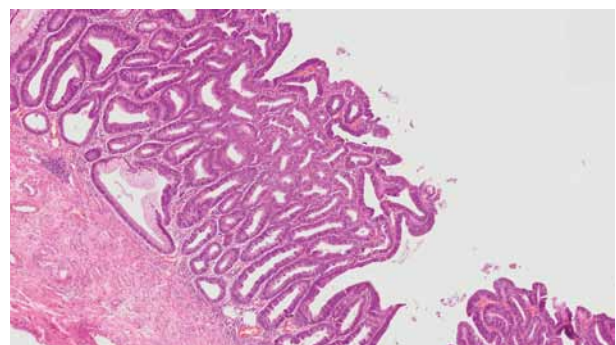
Aby ułatwić wczesne wykrycie nowotworzenia, pacjenci zazwyczaj są rekrutowani do programów profilaktycznych, po upływie ok. 8–10 lat od rozpoczęcia choroby [18]. Wyjątkiem od tej reguły są pacjenci z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych ze stwardnieniem, u których ryzyko wystąpienia dysplazji jest znacznie większe i zazwyczaj pacjenci ci są kierowani do obserwacji w chwili postawienia diagnozy [3, 17, 20, 23].

Nadzór nad chorymi wymaga regularnych i licznych biopsji błony śluzowej. W badaniu kontrolnym, tzw. mapowaniu, pobiera się 4 wycinki w odstępach co 10 cm [11]. W wielu przypadkach dysplazja poja-

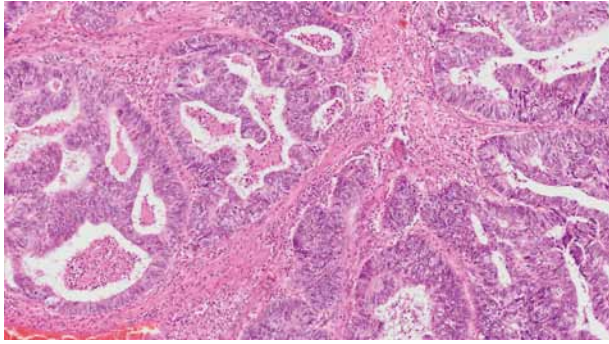
wia się w płaskich fragmentach błony śluzowej, które makroskopowo nie budzą podejrzeń endoskopisty. Skuteczność badań biopsyjnych służących profilaktyce rozwoju raka gruczołowego u pacjentów znacznie podnosi zastosowanie nowoczesnych metod endoskopowych, takich jak wirtualna chromoendoskopia pozwalająca na wykrycie w większej liczbie przypadków dysplazji w płaskiej błonie śluzowej [3, 11, 23].

Ocena histologiczna zmian dysplastycznych (śród-nabłonkowego nowotworzenia) jest jednak trudna i wymaga badania w ośrodku, który ma w tym zakresie doświadczenie. W badaniu wielośrodkowym wykryto największe rozbieżności w ustalonym rozpoznaniu histopatologicznym w przypadkach niepewnej dysplazji ( $k = 0,251$ ), natomiast największa zgodność rozpoznań wystąpiła w przypadku rozpoznania dysplazji znacznego stopnia ( $k = 0,822$ ) [16, 24].

Dysplazja dużego stopnia może być związana z rakiem inwazyjnym w tym samym miejscu lub w lokalizacji oddalonej, dlatego też skłania do podjęcia decyzji o kolektomii, w szczególności gdy zmiany są wieloogniskowe [11, 18]. Dysplazja małego stopnia może być leczona za pomocą kolektomii lub pozostaje pod szczególną obserwacją, w zależności od wielu różnych czynników klinicznych. Gruczolaki okrężnicy mogą również pojawić się u pacjentów z NChZJ i w niektórych przypadkach odróżnienie tej zmiany



Rycina 4. Rak śródśluzówkowy (*intramucosal carcinoma*). Wrzodziejące zapalenie jelita grubego – wywiad 18-letni. Barwienie HE



Rycina 5. Rak gruczolowy cewkowy jelita grubego, G2 (*tubular adenocarcinoma of large bowel, G2*). Wrzodziejące zapalenie jelita grubego – wywiad 23-letni. Barwienie HE

od polipowatego ogniska dysplazji może sprawiać trudność [11, 18].

W przypadkach przechodzenia nacieku nowotworowego przez błonę mięśniową śluzówki stwierdza się inwazyjną postać raka gruczolowego jelita. Do diagnostyki patomorfologicznej tych nowotworów stosuje się aktualną klasyfikację zmian nowotworowych i rzekomonowotworowych w przewodzie pokarmowym opracowaną przez WHO w 2010 r. opisaną powyżej [22].

Kliniczne epidemiologiczne i patologiczne cechy raków rozwijających się w przebiegu NChZJ są w wielu aspektach różne od cech występujących w rakach sporadycznych jelita grubego. Na przykład rak powstający u chorych z NChZJ, szczególnie w przebiegu WZJG, występuje częściej u ludzi młodych, zajmuje dłuższy odcinek jelita grubego, jest często wielogniskowy i w większości przypadków jest rakiem niskozróżnicowanym (G3) lub rakiem niezróżnicowanym [18]. W niektórych opracowaniach podaje się, że 27% raków u chorych NChZJ występuje w postaci wielogniskowej i stwierdza się w utkaniu tych nowotworów znacznie wyższą liczbę raków gruczolowych śluzowych [25]. U większości chorych z ryzykiem rozwoju raka w przebiegu NChZJ wykonuje się kontrolną kolonoskopię z mapowaniem, dlatego też raki u tych chorych wykrywa się częściej w początkowym stopniu zaawansowania (I i II) niż w przypadku raków sporadycznych [25].

W obrazie makroskopowym większość z tych raków związanych z NChZJ nacieka rozległe ścianę jelita, zajmując tylko na małym obszarze błonę śluzową, często zwężając światło jelita grubego. Nowotwory egzofityczne i z owrzodzeniem są rzadsze niż u chorych ze sporadycznym rakiem jelita [18].

W obrazie mikroskopowym większość raków związanych z NChZJ to raki gruczolowe, a gruczolakoraki śluzowe stanowią więcej niż 50% tych nowotworów. Raki śluzowokomórkowe są w tej grupie 10 razy częstsze niż w grupie raków sporadycznych. Rzadko gruczolakoraki rozwijające się w przebiegu NChZJ są nowotworami wysoko i pośrednio zróżni-

cowanymi (G1 i G2; ryc. 5.), znacznie częściej jest to nowotwór nisko zróżnicowany (G3) lub niezróżnicowany [18].

#### 4. Podsumowanie

W długoletnim przebiegu NChZJ, w tym WZJG i ChLC, stwierdza się większe ryzyko występowania choroby nowotworowej jelita grubego. Ryzyko rozwoju raka wiąże się również ze stopniem zaawansowania zapalenia i jest znacznie większe w zapaleniu całego jelita (*pancolitis*) niż w chorobie ograniczonej do lewej połowy okrężnicy. Duża intensywność nacieku zapalnego i jego znaczna aktywność związane są również ze zwiększonym ryzykiem rozwoju raka w przebiegu NChZJ. Szczególnie wysokie zagrożenie chorobą nowotworową jelita występuje u chorych ze współistniejącym pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych ze stwardnieniem.

Kancerogeneza u chorych na NChZJ przebiega wg następującej sekwencji: zapalenie – dysplazja – rak. Liczne zaburzenia molekularne, indukowane przez proces zapalny, prowadzą do rozwoju raka. Najlepszym markerem ryzyka przemiany nowotworowej w przebiegu NChZJ jest dysplazja wykrywana w wycinkach pobieranych z błony śluzowej jelita grubego podczas kontrolnej kolonoskopii. Ciągłe poszukiwanie nowych metod endoskopowych, obrazowych i laboratoryjnych pozwalających na szybkie wykrycie zagrożenia rozwojem raka w przebiegu NChZJ.

#### Piśmiennictwo

- Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 10<sup>th</sup> ed. MOSBY Elsevier, Edinburgh London New York Oxford Philadelphia St Louis Sydney Toronto 2011; 736-743.
- Bartnik W. Epidemiologia nieswoistych chorób zapalnych jelit. W: Atlas kliniczno-patologiczny nieswoistych chorób zapalnych jelit. Wejman J, Bartnik W (red). Termedia Wydawnictwo Medyczne, Poznań 2011; 15-16.
- Desai D, Desai N. Colorectal cancer surveillance in inflammatory bowel disease: A critical analysis. *World J Gastrointest Endosc* 2014; 6: 541-548.
- Jakubowski A, Bartnik W, Kraszewska E i wsp. Trendy hospitalizacji z powodu nieswoistych chorób zapalnych jelit w Polsce. *Gastroenterol Pol* 2010; 17: 50-58.
- Szkaradkiewicz A, Marciniak R, Chudzicka-Strugała I, et al. Proinflammatory cytokines and IL-10 in inflammatory bowel disease and colorectal cancer patients. *Arch Immun Ther* 2009; 57: 291-294.
- Marszałek A, Marciniak R, Szkaradkiewicz A, et al. Inflammatory bowel disease – is there something new in the immunological background? *Folia Histochem Cytobiol* 2011; 49: 357-362.
- Lees CW, Satsangi J. Genetics of inflammatory bowel disease: implications for disease pathogenesis and natural history. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 3: 513-534.
- Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2066-2078.
- Brant SR. Promises, delivery, and challenges of inflammatory bowel disease risk gene discovery. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 22-26.

10. Basso PJ, Fonseca MT, Bonfa G, et al. Association among genetic predisposition, gut microbiota, and host immune response in the etiopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Braz J Med Biol Res* 2014; 47: 727-737.
11. Neumann H, Vieth M, Langner C, et al. Cancer risk in IBD: how to diagnose and how to manage DALM and ALM. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3184-3191.
12. Greenson JK. Diagnostic pathology. Gastrointestinal. Greenson JK (ed.). AMIRSYS Inc., Salt Lake City, Utah 2010; 5: 22-39.
13. Magro F, Langner C, Driessen A, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 827-851.
14. Jarosz D. Zmiany mikroskopowe wycinków biopsyjnych. W: Atlas kliniczno-patologiczny nieswoistych chorób zapalnych jelit. Wejman J, Bartnik W (red). Termedia, Poznań 2011; 65-96.
15. Kaczmarek E, Banasiewicz T, Seraszek-Jaros A, et al. Digital image analysis of inflammation markers in colorectal mucosa by using a spatial visualization method. *Pathol Res Pract* 2014; 210: 147-154.
16. Langner C, Magro F, Driessen A, et al. The histopathological approach to inflammatory bowel disease: a practice guide. *Virchows Arch* 2014; 464: 511-527.
17. Bernstein CN, Nugent Z, Targownik LE, et al. Predictors and risks for death in a population-based study of persons with IBD in Manitoba. *Gut* 2014; 16: 983-995.
18. Bressenot A, Cahn V, Danese S, et al. Microscopic features of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 3164-3172.
19. Beauverie L, Svrcek M, Seksik P, et al. Risk of colorectal high-grade dysplasia and cancer in a prospective observational cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2013; 145: 166-175.
20. Van Schaik FD, Offerhaus GJ, Schipper ME, et al. Endoscopic and pathological aspects of colitis-associated dysplasia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 671-678.
21. Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease: Standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol* 1983; 14: 931-968.
22. Hamilton SR, Bosman FT, Boffetta P, et al. Carcinoma of colon et rectum. WHO Classification of tumours of the digestive system. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (ed.). IARC, Lyon 2010; 131-146.
23. Shmidt C, Bielecki C, Felber J, et al. Surveillance strategies in inflammatory bowel disease. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2010; 56: 189-201.
24. Allende D, Elmessiry M, Hao W, et al. Inter-observer and intra-observer variability in the diagnosis of dysplasia in patients with inflammatory bowel disease: correlation of pathological and endoscopic findings. *Colorectal Dis* 2014; 16: 710-718.
25. Delaunoy T, Limburg PJ, Goldberg RM, et al. Colorectal cancer prognosis among patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 335-342.