

М.Р. Лозинська  
Ю.С. Лозинський  
З.В. Осадчук  
О.О. Прецель  
О.В. Леошик

ДУ «Інститут спадкової патології» НАМН України

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Львівська обласна клінічна лікарня, Львів, Україна

**Ключові слова:** рак товстої кишки, неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона, генеалогічний аналіз.

## ЗЛОЯКІСНІ НОВОУТВОРЕННЯ У СІМ'ЯХ ПРОБАНДІВ ІЗ НЕСПЕЦИФІЧНИМ ВИРАЗКОВИМ КОЛІТОМ І ХВОРОБОЮ КРОНА

**Резюме.** Проведено аналіз випадків раку товстої кишки (РТК) та онкопатології іншої локалізації у хворих на запальні захворювання товстої кишки (неспецифічний виразковий коліт та хворобу Крона) та у їх близько споріднених родичів у 3–4 поколіннях на основі опрацювання 91 родоводу сімей, які налічували 2083 осіб. У родичів I та II ступеня спорідненості пробандів із хворобою Крона виявлено підвищену схильність до виникнення злоякісних новоутворень, у тому числі РТК, порівняно з родичами пробандів із неспецифічним виразковим колітом і осіб контрольної групи. Пробандам із неспецифічним виразковим колітом та хворобою Крона рекомендовано проводити генеалогічний аналіз для виявлення серед близько споріднених родичів осіб із запальними захворюваннями товстої кишки та злоякісними новоутвореннями. Пацієнти із запальними захворюваннями товстої кишки, які мають обтяжений сімейний онкологічний анамнез, є групою ризику виникнення злоякісних новоутворень, особливо РТК.

### ВСТУП

У всьому світі спостерігається щорічне підвищення рівня захворюваності на запальні захворювання товстої кишки (ЗЗТК) — неспецифічний виразковий коліт (НВК) і хворобу Крона (ХК), особливо серед осіб працездатного віку. ЗЗТК характеризуються неспецифічним запаленням стінки кишки — поверхневим (у межах слизової оболонки) при НВК і трансмуральним при ХК. Ці захворювання мають хронічний рецидивуючий характер і дуже подібні між собою за патогенезом, морфологічними змінами, низкою клінічних симптомів і підходами до лікування. Етіологія ЗЗТК до цього часу є невідомою. В патогенезі хвороби важливу роль відіграє генетична схильність, порушення мукозального гомеостазу [1].

Відомо, що НВК і ХК пов'язані з ризиком виникнення РТК. Ступінь цього ризику є вищим, ніж у загальній популяції, однак результати досліджень суперечливі [1–3]. Захворюваність на РТК при НВК має географічні відмінності і становить 5/1000 хворих у США, 4/1000 — у Великобританії, 2/1000 — у країнах Скандинавії [4]. В Росії частота РТК при НВК становить від 1,6 до 6,1% [1], в Україні є невідомою. Відносний кумулятивний ризик (RR) виникнення РТК при НВК, за результатами спостережень різних авторів, коливається в межах від 3,1–5,7 [2, 3]. РТК на ґрунті НВК виникає у 0,6–10,0% хворих [5]. Вважалося, що РТК при ХК виявляється значно рідше, ніж при НВК [6]. Однак популяційні дослідження інших авторів свідчать про однакове підвищення ризику виникнення раку ободової кишки для НВК і ХК (RR = 2,64 для ХК і RR = 2,75 — для НВК), а раку прямої кишки — лише для НВК [7]. Серед хворих на ХК відмічено високий рівень захворюваності (у 18–40 разів вищий порівняно із загальною популяцією) раком тон-

кої кишки лише при відносно незначному зростанні РТК [8, 9]. Останніми роками у деяких європейських країнах спостерігається значне збільшення кількості випадків виникнення РТК на ґрунті ХК, причому відмічено зміну локалізації ХК з переважаючим ураженням товстої, у тому числі прямої кишки [10].

ЗЗТК і РТК відмічаються як захворювання промислово розвинутих країн. Наявність схожості за епідеміологічними характеристиками як між НВК і ХК, так і РТК вказує, що, можливо, існує спільний чинник, який сприяє виникненню цих захворювань [11]. При НВК-асоційованому і спорадичному РТК мутації відбуваються в одних і тих самих генах, однак послідовність їх залучення у процес канцерогенезу відрізняється [3, 7]. В основі виникнення новоутворення, асоційованого із ЗЗТК, лежать молекулярні порушення, аналогічні таким при неспадковому РТК (хромосомна та мікросателітна нестабільність і гіперметилування) [12–14]. До факторів, що підвищують ризик виникнення аденокарциноми при ЗЗТК, належать: протяжність ураження, тривалість хвороби, наявність первинного склерозуючого холангіту, молодий вік пацієнтів. Однак поряд з іншими чинниками у виникненні РТК важливе значення має сімейний анамнез [2, 7]. Незважаючи на те що існує достатньо доказів значення генетичних чинників у патогенезі ЗЗТК, роль спадковості у розвитку раку при цьому захворюванні вивчена мало.

Мета роботи — порівняти на основі аналізу родоходів кількість випадків онкопатології у пробандів із НВК, ХК і осіб контрольної групи та у їх близько споріднених родичів.

### ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Протягом 2004–2008 рр. було проведено клінічне обстеження, здійснено вивчення медичної до-

кументації та опитування про стан здоров'я 57 хворих на НВК (32 чоловіків, 25 жінок) віком від 19 до 70 років, 34 хворих на ХК (21 чоловік, 13 жінок) віком від 20 до 72 років та 31 відносно здорової особи контрольної групи (17 чоловіків, 14 жінок) віком від 22 до 65 років. Всі обстежені були мешканцями Львівської, Тернопільської та Івано-Франківської областей України. Для визначення типу успадкування захворювання та з метою обліку випадків онкопатології серед членів сімей обстежених було проведено генеалогічний аналіз. Зібрано інформацію про 3–4 покоління родичів пробандів. У всіх пацієнтів діагноз було встановлено за допомогою наступних методів дослідження: загально-клінічного, лабораторного, ендоскопічного (іригоскопії, сигмоїдоскопії, колоноскопії) на базі кафедри хірургічних хвороб із курсом проктології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

Статистичні розрахунки проводили за допомогою тетрагоричних показників зв'язку і розподілу  $\chi^2$ .

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведено аналіз 91 родоводу сімей із ЗЗТК, що налічували 2083 особи. За допомогою генеалогічного аналізу у кожному родоводі відмічено ЗЗТК, РТК або рак іншої локалізації у обстежених і необстежених родичів пробанда. Якщо при опитуванні пробанд повідомляв про кишкові та позакишкові симптоми, характерні для ЗЗТК, у близько споріднених родичів, їм рекомендували провести комплекс процедур, необхідних для встановлення діагнозу. Опрацьовано медичну документацію, проведено аналіз родоводів хворих на ЗЗТК та спостереження за перебігом захворювання протягом останніх 5 років. Підраховано кількість хворих на РТК серед пробандів із ЗЗТК, їх родичів I та II ступеня спорідненості. Результати спостереження наведено в табл. 1.

**Таблиця 1**  
Кількість хворих на РТК у сім'ях пробандів із ХК і НВК на основі аналізу родоводів сімей

Групи осіб, що обстежувалися	Хворі на ХК		Хворі на НВК		p
	Абсолютна кількість осіб	Кількість осіб, хворих на РТК, n (%)	Абсолютна кількість осіб	Кількість осіб, хворих на РТК, n (%)	
Пробанди	34	3 (8,82)	57	1 (1,75)	> 0,05
Батьки	68	5 (7,35)	114	5 (4,46)	> 0,05
Сибси	60	2 (3,33)	113	0 (0,00)	< 0,05
Діти	49	0 (0,00)	72	0 (0,00)	> 0,05
Родичі I ступеня спорідненості (разом)	177	7 (3,95)	299	5 (1,67)	< 0,05
Родичі II ступеня спорідненості (разом)	419	2 (0,47)	1097	3 (0,27)	> 0,05
Разом (родичі I і II ступеня спорідненості)	596	9 (1,51)	1396	8 (0,57)	< 0,01

На основі проведеного аналізу із застосуванням статистичних розрахунків можемо підтвердити достовірно вищу кількість хворих на РТК серед родичів I і II ступеня спорідненості пробандів із ХК по-

рівняно з НВК. У 4 (4,39%) пацієнтів із ЗЗТК діагностували РТК: у 1 (1,75%) хворого на НВК та у 3 (8,82%) — із ХК. Зокрема, у пробанда із НВК віком 35 років було діагностовано 3 синхронні новоутворення товстої кишки (рак анального каналу, сигмоподібної кишки, ректосигмоїдного згину). Батьки цього хворого не мали онкологічних захворювань, однак рідна тітка пробанда померла від лейкозу, а племінник — від раку шлунка. У пробанда віком 60 років із легкою формою ХК нисхідного відділу ободової і сліпої кишки в стадії загострення також виявлено синхронні новоутворення товстої кишки (рак селезінкового кута та сигмоподібної кишки). Згідно з літературними даними аденокарциноми, що виникли на ґрунті НВК чи ХК, у 50% випадків є мультицентричними; такі пухлини більш агресивні і складніше виявляються при колоноскопії. У пацієнтів із НВК, у яких РТК розвинувся у молодому віці, переважають синхронні пухлини [2, 15]. Діагноз «первинно-множинні пухлини» дозволяє припустити наявність у пацієнта класичного спадкового раку чи високої схильності до онкологічної патології [16]. За допомогою генеалогічного аналізу і клінічного обстеження у 2 із 3 пробандів, хворих на РТК-асоційовану ХК, було підтверджено спадкову форму ХК та РТК, а в 1 з них були синхронні новоутворення товстої кишки. За літературними даними, при наявності РТК у близько споріднених родичів ризик малігнізації ЗЗТК у пробанда зростає у 2–5 разів [2, 17, 18].

Підраховано також кількість хворих на рак іншої (крім РТК) локалізації серед родичів I та II ступеня спорідненості пробандів із ЗЗТК. Встановлено, що 40 (6,71%) осіб — родичів пробандів із ХК, мали інші злоякісні новоутворення, причому в цих сім'ях переважав рак органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) — шлунка і стравоходу — у 11 (27,5%) осіб. У 29 (2,07%) родичів пробандів із НВК також були виявлені новоутворення іншої локалізації, з домінуванням ураження ШКТ. У 11 (37,9%) осіб виявлено рак шлунка, печінки та дванадцятипалої кишки.

За допомогою метааналізу у хворих на ХК вдалося підтвердити підвищений ризик виникнення позакишкових злоякісних новоутворень у порівнянні із загальною популяцією [19]. Однак застосування метааналізу ускладнюється тим, що об'єднання результатів досліджень, отриманих авторами із застосуванням різних методичних підходів, є не завжди коректним.

Тому, на наш погляд, генеалогічний аналіз має ту перевагу, що дає можливість не лише встановити спадковий характер захворювання, але й провести підрахунок випадків виникнення злоякісних новоутворень у 3–4 поколіннях родичів пробандів. Виявлення групи хворих із РТК-асоційованими ЗЗТК є тривалим процесом. Адже частота виникнення РТК на ґрунті НВК, за одними літературними повідомленнями, становить 1 (0,6%) хворий се-

ред 122 обстежених [2], за іншими ж — 30 (5,0%) серед 600 обстежених [20].

На основі генеалогічного аналізу і статистичних розрахунків було встановлено достовірно вищу кількість осіб, хворих на рак іншої локалізації (крім РТК) серед родичів пробандів I і II ступеня спорідненості із ХК порівняно з НВК (табл. 2).

**Таблиця 2**  
Кількість хворих на злоякісні новоутворення (крім РТК) у сім'ях пробандів із ХК та НВК на основі аналізу родоводів сімей

Групи осіб, що обстежувалися	Хворі на ХК		Хворі на НВК		p
	Абсолютна кількість осіб	Кількість осіб, хворих на рак, n (%)	Абсолютна кількість осіб	Кількість осіб, хворих на рак, n (%)	
Пробанди	34	0 (0,00)	57	0 (0,00)	> 0,05
Батьки	68	6 (8,82)	114	6 (5,26)	> 0,05
Сибси	60	2 (3,33)	113	4 (3,53)	> 0,05
Діти	49	0 (0,00)	72	1 (1,38)	> 0,05
Родичі I ступеня спорідненості (разом)	177	8 (4,51)	299	11 (3,67)	> 0,05
Родичі II ступеня спорідненості (разом)	419	32 (7,63)	1097	18 (1,64)	< 0,001
Разом (родичі I і II ступеня спорідненості)	596	40 (6,71)	1396	29 (2,07)	< 0,001

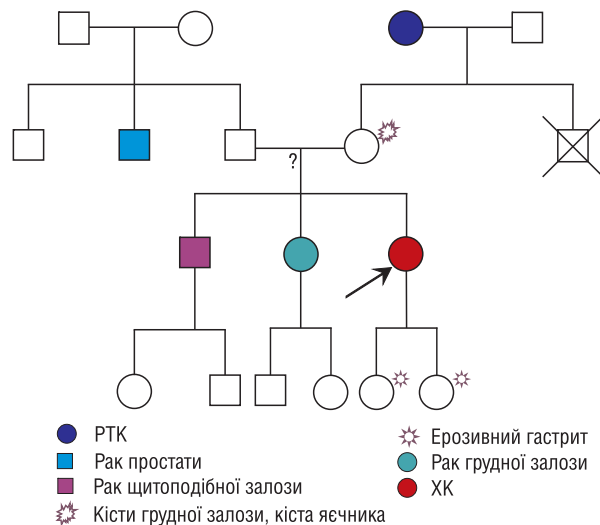
Згідно з результатами статистичного аналізу не виявлено достовірної різниці у кількості хворих на РТК і злоякісних новоутворень позакишкової локалізації у близько споріднених родичів пробандів із НВК і осіб контрольної групи (31 родовід, 559 осіб). Однак встановлено достовірно вищу кількість хворих на РТК серед родичів I і II ступеня спорідненості пробандів із ХК порівняно з контрольною групою (табл. 3).

**Таблиця 3**  
Кількість хворих на РТК у близько споріднених родичів пробандів із ХК порівняно з контрольною групою осіб

Групи осіб, що обстежувалися	Контрольна група		Хворі на ХК		p
	Абсолютна кількість осіб	Кількість осіб, хворих на РТК, n (%)	Абсолютна кількість осіб	Кількість осіб, хворих на РТК, n (%)	
Пробанди	31	0 (0,00)	34	3 (8,82)	> 0,05
Батьки	62	1 (1,62)	68	5 (7,35)	> 0,05
Сибси	34	0 (0,00)	60	2 (3,33)	> 0,05
Діти	14	0 (0,00)	49	0 (0,00)	> 0,05
Родичі I ступеня спорідненості (разом)	110	1 (0,90)	177	7 (3,95)	< 0,05
Родичі II ступеня спорідненості (разом)	418	2 (0,47)	419	2 (0,47)	> 0,05
Разом (родичі I і II ступеня спорідненості)	528	3 (0,56)	596	12 (2,01)	< 0,001

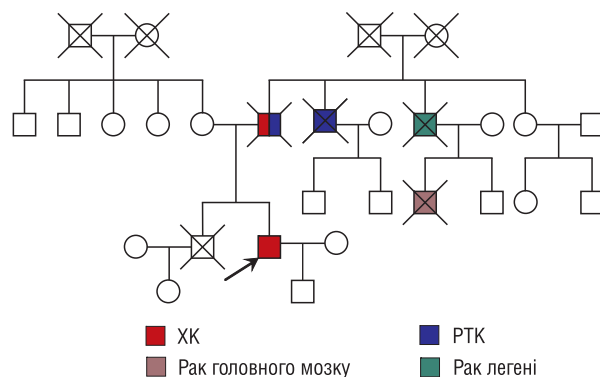
Рак іншої локалізації також частіше виявляли у родичів I і II ступеня спорідненості пробандів із ХК — 40 (6,71%) порівняно з контрольною групою осіб — 16 (3,03%) ( $p < 0,01$ ). Серед онкологічних захворювань у сім'ях осіб контрольної групи переважали рак легені та рак тіла матки, рак ШКТ було виявлено у 3 (18,75%) хворих.

На рис. 1 представлено родовід сім'ї пробанда-жінки (**Б.М.С.**), 46 років із ХК. Двоє сибсів пробанда мали злоякісні новоутворення у віці 52 і 56 років. Дід пробанда по лінії матері помер від РТК у віці 71 року, а у рідного дядька по лінії батька був рак простати.



**Рис. 1.** Родовід сім'ї пробанда з ХК

На рис. 2 зображено родовід сім'ї пробанда чоловічої статі (**Г.М.М.**), віком 44 роки з ХК. 4 особи — близько споріднені родичі пробанда — хворіли на онкологічні захворювання, причому батько і рідний брат пробанда — на РТК. Батько помер від РТК на ґрунті ХК у віці 71 року, його брат — у 40 років.



**Рис. 2.** Родовід сім'ї із сімейною формою ХК

На рис. 3 наведено родовід сім'ї пробанда чоловічої статі (**К.А.В.**) віком 29 років із НВК. Родичі батька і матері пацієнта хворіли на злоякісні новоутворення ШКТ. Батько пробанда помер у 63 роки від РТК, а дід по лінії батька — від раку шлунка. Мати пробанда, її батько та дід також хворіли на рак. Сестра пробанда була прооперована з приводу раку шийки матки у віці 46 років.

Найбільша кількість онкологічних хворих серед близько споріднених родичів пробандів (по одній лінії — батька чи матері) у сім'ях із ХК (разом з пробандами) не перевищувала 4. Лише в 1 сім'ї з НВК серед близько споріднених родичів пробанда було виявлено максимум 3 онкологічних хворих по одній лінії. Відмічено тенденцію підвищення частоти

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ти захворюваності на РТК серед родичів I ступеня спорідненості пробандів із НВК — 5 (1,67%) хворих порівняно з контрольною групою — 1 (0,90%), однак статистично достовірних відмінностей по кількості хворих не виявлено.

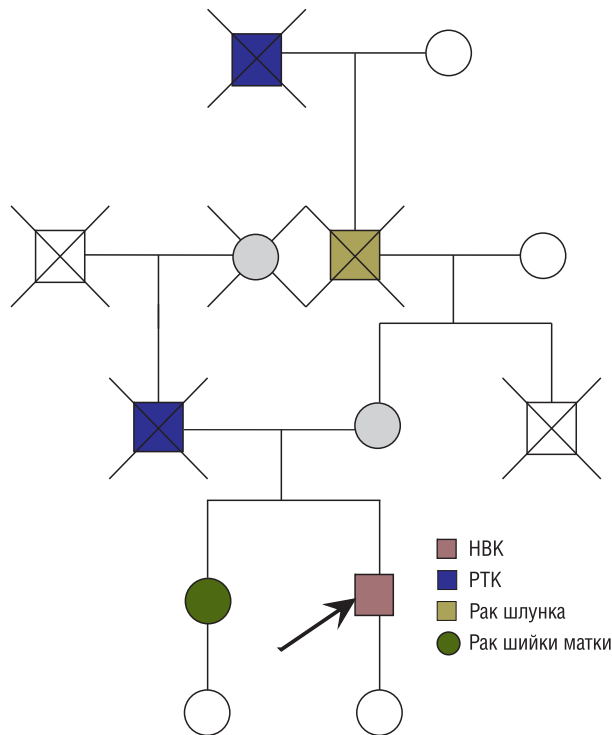


Рис. 3. Родовід сім'ї пробанда з НВК

У наведених родовах виявлено підвищену частоту пухлинних захворювань серед родичів пробандів із ЗЗТК. Цим пацієнтам ми рекомендуємо регулярно проходити диспансеризацію з проведенням ендоскопічних і променеви досліджень та визначення пухлинних маркерів. У сім'ях пробандів із ХК слід звертати увагу на родичів I ступеня спорідненості, які мають виразку шлунка чи дванадцятипалої кишки. Адже локалізація запального процесу при ХК у 5% хворих може бути обмежена лише певними відділами ШКТ, а ризик виникнення онкологічних захворювань при сімейній формі захворювання різко підвищується [1, 15]. Щодо родичів пробандів із ЗЗТК важливо з'ясувати інформацію про наявність позакишкових симптомів хвороби, які можуть з'являтися до появи кишкових ознак. Для визначення термінів диспансеризації з метою профілактики онкологічних захворювань у близько споріднених родичів пробандів рекомендуємо сформулювати 3 групи сімей: групу високого ризику (1) — сім'ї пробандів зі спадковою формою ЗЗТК, асоційованою із РТК; групу середнього ризику (2) — сім'ї пробандів зі спорадичною формою ЗЗТК, асоційованою із РТК; групу відносно низького ризику (3) — сім'ї пробандів зі спорадичною формою ЗЗТК без РТК.

Першим кроком для ранньої діагностики РТК у осіб груп ризику є проведення аналізу для виявлення прихованої крові у калі та визначення рівня раковоембріонального антигену — РЕА. При пози-

тивному результаті рекомендовано фіброгастро- та колоноскопію. Адже серед близько споріднених родичів пробандів із ЗЗТК переважають онкологічні захворювання ШКТ (див. табл. 2). Терміни проведення лабораторних та променеви досліджень у 1-й та 2-й групі — 1 раз на рік. Ендоскопічні обстеження у 1-й групі рекомендуємо виконувати 1 раз на 2 роки; у 2-й групі — 1 раз на 3 роки. У групі близько споріднених родичів пацієнтів із ХК, асоційованої з РТК, додатково пропонують проведення капсульної ендоскопії для прицільного огляду тонкої кишки (1 раз на 5 років). Лабораторні та променеви дослідження у родичів пробандів із ЗЗТК без обтяженого онкологічного анамнезу (3-тя група) повинні виконуватися 1 раз на 2 роки, а ендоскопічні обстеження — 1 раз на 5 років. Виявлення осіб групи ризику для проведення ранньої діагностики виникнення злоякісних новоутворень у сім'ях пробандів із ЗЗТК необхідно проводити диференційовано, що дозволить знизити рівень смертності від раку, асоційованого із ЗЗТК.

## ВИСНОВКИ

1. На основі статистичних розрахунків встановлено достовірно вищу кількість випадків РТК та новоутворень іншої локалізації серед близько споріднених родичів пробандів із ХК порівняно з родовами пробандів із НВК і осіб контрольною групи.
2. У половині пацієнтів із ЗЗТК, у яких на ґрунті НВК чи ХК розвинувся рак, виявлено синхронні злоякісні новоутворення товстої кишки.
3. За допомогою генеалогічного аналізу і клінічного обстеження у 2/3 пацієнтів із ХК, у яких розвинувся РТК, підтверджено спадкову форму раку і запального захворювання товстої кишки.
4. Пробандам із НВК та ХК рекомендовано проводити генеалогічний аналіз для виявлення серед близько споріднених родичів осіб із запальними захворюваннями товстої кишки та злоякісними новоутвореннями, особливо ШКТ, для формування груп ризику щодо виникнення злоякісних новоутворень товстої кишки.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Белоусова ЕА. Язвенный колит и болезнь Крона. Москва: Триада, 2002. 127 с.
2. Наврузов СН, Наврузов ВС. Неспецифический язвенный колит. Ташкент: Шарк, 2008. 464 с.
3. Lakatos PL, Lakatos L. Risk for colorectal cancer in ulcerative colitis: changes, causes and management strategies. World J Gastroenterol 2006; 14 (25): 3937–47.
4. Bernstein CN. Cancer surveillance in inflammatory bowel disease. Curr Gastroenterol Reports 1999; N1: 496–504.
5. Shanahan F. Relation between colitis and colon cancer. Lancet 2001; 357: 246–7.
6. Халиф ИЛ, Лоранская ИД. Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона). Москва: Миклош, 2004. 88 с.
7. Xie J, Itzkowitz SH. Cancer in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 2008; 14 (3): 378–89.
8. Mellemkjaer L, Johansen C, Gridley G, et al. Crohn's disease and cancer risk. Cancer Causes Control 2000; 11 (2): 145–50.



**COMPARISON OF THE RISK OF COLORECTAL CANCER ORIGIN IN FAMILIES OF PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS AND CROHN'S DISEASE**

*M.R. Lozynska, Y.S. Lozynskyy, Z.V. Osadchuk, O.O. Precel, O.V. Leoshyk*

**Summary.** *The analysis of colorectal cancer and other malignancies appearance in patients with inflammatory bowel diseases (ulcerative colitis and Crohn's disease) and in their relatives during 3–4 generations has been carried out on the basis of 91 pedigrees of families, containing 2083 persons. In the relatives of probands with Crohn's disease of the I and II degrees of relation was determined higher predisposition to the development of malignant neoplasia including colorectal cancer in comparison to relatives of probands with ulcerative colitis and control group. It was recommended carried out the genealogic analysis to families of probands with IBD for registration of oncology diseases and determination the persons with IBD among the relatives of probands.*

**Key Words:** colorectal cancer, ulcerative colitis, Crohn's disease, genealogic analysis.

**Адреса для листування:**

Лозинська М.Р.  
79000, Львів, вул. М. Лисенка, 31А  
ДУ «Інститут спадкової патології»  
НАМН України

9. Jess T, Loftus EV, Velayos FS, *et al.* Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from Olmsted country, Minnesota. *Gastroenterol* 2006; **130** (4): 1039–46.

10. Rubio CA, Befrits R. Colorectal cancer in Crohn's disease—review of 56-year experience in Karolinska Institute University Hospital. *Environ Pathol Toxicol Oncol* 2008; **27** (4): 257–66.

11. Sandler R. Prevention of Colorectal Cancer. *World Gastroenterol News* 2004; **9** (1): 33–4.

12. Rosman-Urbach M, Niv Y, Birk Y, *et al.* A high degree of aneuploidy, loss of p53 gene, and low soluble p53 protein serum levels are detected in ulcerative colitis patients. *Dis Colon Rectum* 2004; **47** (3): 304–13.

13. Fujwara I, Yashiro M, Kubo N, *et al.* Ulcerative colitis-associated colorectal cancer in frequently associated with the microsatellite instability pathway. *Dis Colon Rectum* 2008; **51** (9): 1387–94.

14. Ozaki K, Nagasaka T, Notohava K, *et al.* Heterogeneous microsatellite instability observed within epithelium of ulcerative colitis. *Int J Cancer* 2006; **119**: 2513–9.

15. Askling J, Dickman PW, Karlen P, *et al.* Family history as a risk for colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol* 2001; **120**: 1356–62.

16. Щепотін ІБ, Зотов ЩС, Ангел ОТ. Первинно-множинні злоякісні пухлини органів жіночої репродуктивної системи. *Здоров'я України. Онкологія* 2010; **1** (8): 20–1.

17. Nuako KW, Ahquist DA, Mahoney DW, *et al.* Familial predisposition for colorectal cancer in chronic ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterol* 1998; **115** (5): 1079–83.

18. Warren E. Genetic risk for colitis-associated colorectal cancer. *Gut* 2009; **58**: 1177–9.

19. Von Roon AC, Reese G, Teare J, *et al.* The risk of cancer in patients with Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2007; **50** (6): 839–55.

20. Delaunoy T, Limburg PJ, Goldberg RM, *et al.* Colorectal cancer prognosis among patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; **4**: 335–42.