

FREQUENCE ET FACTEURS PREDICTIFS DE COLECTOMIE ET DE COLOPROCTECTOMIE AU COURS DE LA RECTOCOLITE HEMORRAGIQUE

Sami Karoui, Meriem Serghini, Mona Chaieb, Taieb Jomni, Lamia Kallel, Monia Fekih, Samira Matri, Jalel Boubaker, Azza Filali.

Service de Gastro-entérologie A. Hôpital la Rabta. Tunis.

S. Karoui, M. Serghini, M. Chaieb, T. Jomni, L. Kallel, M. Fekih, S. Matri, J. Boubaker, A. Filali.

FREQUENCE ET FACTEURS PREDICTIFS DE COLECTOMIE ET DE COLOPROCTECTOMIE AU COURS DE LA RECTOCOLITE HEMORRAGIQUE

LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 (n°02) : 115 - 119

RÉSUMÉ

Buts : Déterminer la fréquence et les facteurs associés à un plus grand risque de colectomie ou de coloproctectomie chez des patients présentant une rectocolite hémorragique.

Méthodes : Nous avons étudié une cohorte de patients hospitalisés pendant une durée de 11 ans pour une rectocolite hémorragique suivis pendant au moins 6 mois.

Résultats : De 1995 à 2005, 115 cas de rectocolite hémorragique ont été inclus (50 hommes, 65 femmes ; âge moyen : 38,4 ans). Le suivi moyen était de 39,2 mois (6 – 145 mois). Une chirurgie colique a été réalisée chez 20 patients (17%) avec un risque estimé à 16% à 5 ans et 35% à 10 ans. Il s'agissait d'une coloproctectomie totale avec anastomose iléo-anale chez 16 malades et d'une colectomie totale avec anastomose iléo-rectale chez 4 malades. En analyse univariée, les facteurs prédictifs de colectomie étaient la localisation pancolitique ($p = 0,02$), la survenue d'une colite aiguë grave ($p < 0,0001$), le recours aux corticoïdes par voie intra-veineuse ($p < 0,0001$) et le recours à la ciclosporine ($p = 0,001$). En analyse multivariée, seule la colite aiguë grave était associée à un plus grand risque de colectomie ($p = 0,04$ OR[IC95%]: 6,66[1,04 - 50]). Chez les patients ayant une atteinte distale, le facteur indépendant de recours à la chirurgie était l'extension ultérieure des lésions ($p = 0,04$ OR [IC95%]: 7,69[1,07 - 50]). En cas de localisation pancolitique initiale, les facteurs de recours à la chirurgie étaient la présence d'une colite aiguë grave ($p = 0,01$ OR[IC95%]: 9,09[1,58 - 50]) et l'année d'hospitalisation allant de 1995 à 1999 ($p = 0,02$ OR[IC95%]: 7,14[1,35 - 44]).

Conclusion : Malgré l'utilisation de plus en plus fréquente de la ciclosporine, la chirurgie reste fréquemment indiquée au cours de la rectocolite hémorragique, particulièrement en cas de colite aiguë grave. L'évaluation de l'extension lésionnelle au cours du suivi a une valeur pronostique importante.

MOTS - CLÉS

Rectocolite hémorragique – Colectomie

S. Karoui, M. Serghini, M. Chaieb, T. Jomni, L. Kallel, M. Fekih, S. Matri, J. Boubaker, A. Filali.

FREQUENCY AND PREDICTIVE FACTORS OF COLECTOMY AND COLOPROCTECTOMY IN ULCERATIVE COLITIS

LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 (n°02) : 115 - 119

SUMMARY

Aims : To determine the frequency and the predictive factors of colectomy and coloproctectomy in patients with ulcerative colitis.

Methods: We conducted an 11-year retrospective study based on hospitalized ulcerative colitis patients followed up for more than 6 months.

Results: From 1995 to 2005, 115 patients were included (50 men, 65 women, mean age: 38.4 years). Mean duration of follow-up was 39.2 months (6 – 145). Colectomy was performed in 20 patients (17%), with an actuarial risk of 16% at 5 years and 35% at 10 years. Proctocolectomy with ileoanal anastomosis was performed in 16 cases and total colectomy with ileorectal anastomosis in 4 cases. In univariate analysis, factors associated with an increased risk of colectomy were pancolitic location ($p=0.02$), acute severe colitis ($p<0.0001$), treatment by intravenous corticosteroids ($p<0.0001$) and intravenous cyclosporine ($p=0.001$). In multivariate analysis, acute severe colitis was the only independent factor associated with colectomy ($p = 0.04$ OR[CI95%]: 6.66[1.04 - 50]). In patients with distal location, the independent factor associated with colectomy was colonic extension during follow up ($p = 0.04$ OR[CI95%]: 7.69[1.07 - 50]). In patients with pancolitic location, risk of colectomy was associated with acute severe colitis ($p = 0.01$ OR[CI95%]: 9.09[1.58 - 50]) and years of hospitalization from 1995 to 1999 ($p = 0.02$ OR[CI95%]: 7.14[1.35 - 44]).

Conclusion: Although the diffusion of treatment by intravenous cyclosporin, surgery is frequently performed in our ulcerative colitis patients, specially in case of acute severe colitis. Evaluation of colonic extension during the follow-up is associated with an important prognostic impact.

KEY - WORDS

Ulcerative colitis – Colectomy

تواتر العوامل الإنذارية لاستئصال القولون وأستئصال القولون والمستقيم أثناء التهاب المستقيم النازف.

الباحثون : قروي. س - سرغيني. م - شابي. م - جومني. ت - قلال. ل - فقيه. م - مطري. س - بوبكر. ج - فيلالي.

الهدف من هذه الدراسة هو تحديد العوامل الإنذارية لاستئصال القولون والمستقيم الأكثر تواترا وذلك عند المرضى المصابين بالتهاب نازف في القولون اشتملت دراستنا على 115 حالة جمعت خلال 11 سنة (50 رجلا و 65 امرأة) مدة المتابعة بلغت 39.2 شهرا ووقع اللجوء إلى الجراحة عند 20 مريضا (17%). نستنتج من خلال دراستنا أنه رغم الاستعمال الكبير للسيكلوسبورين فإن اللجوء إلى الجراحة لا يزال كثير التواتر أثناء هذه الإصابة خاصة في حالة التهاب القولون الحاد الخطير كما أننا نستنتج أن تقييم توسع الإصابة أثناء المتابعة يمثل عنصرا إنذاريا هاما.

الكلمات الأساسية : التهاب القولون النازف - استئصال القولون.

La rectocolite hémorragique (RCH) est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin touchant constamment le rectum et une partie plus ou moins étendue du colon (1).

En Tunisie, son incidence est estimée à 2,11 / 100.000 habitants / an (2). Le traitement radical de la maladie est représenté par la coloproctectomie totale avec anastomose iléo-anale (3).

La colectomie totale avec anastomose iléo-rectale constitue une alternative à ce geste dans certaines situations particulières (4). Ces dernières années, plusieurs avancées thérapeutiques médicales ont été introduites dans la prise en charge des RCH, représentées essentiellement par la ciclosporine et l'infliximab (5,6,7). Les buts de notre étude sont de déterminer la fréquence globale de recours à la colectomie ou la coloproctectomie au cours de la RCH et de rechercher des facteurs épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques associés à un plus grand risque de chirurgie dans cette situation.

MATERIEL ET METHODES

1- Patients

Nous avons mené une étude rétrospective portant sur les dossiers de malades hospitalisés dans notre service pour une RCH entre Janvier 1995 et Décembre 2005.

Les critères d'inclusion étaient :

- Un aspect endoscopique évocateur de RCH, à savoir une atteinte continue de la muqueuse avec un aspect fragile, saignant au contact, associée ou non à des ulcérations, et une limite nette entre le colon pathologique et le colon sain.
- L'existence de signes histologiques en faveur d'une colite chronique sur les biopsies coliques initiales.
- Un suivi minimal de 6 mois.

Nous avons exclus de notre étude les cas de doute diagnostique avec une maladie de Crohn et une colite infectieuse et les cas de colites inclassables diagnostiqués sur la pièce opératoire.

2- Méthodes

Pour chaque patient, nous avons déterminé la durée totale du suivi, la localisation initiale de la maladie, l'extension éventuelle des lésions endoscopiques lors du suivi et la localisation finale de la maladie, ainsi que la survenue ou non d'une colite aiguë grave, définie par les critères clinico-biologiques et Truelove et Witts (8) et les critères endoscopiques de gravité décrits par Carbonnel et al. (9). D'autres paramètres ont été relevés, tels que la présence de manifestations extra-intestinales et le nombre total de poussées. Nous avons aussi noté le recours aux thérapeutiques suivantes : corticoïdes par voie orale ou par voie intra-veineuse, azathioprine, ciclosporine ou infliximab. Durant la durée du suivi, nous avons aussi relevé le recours à la colectomie ou la coloproctectomie, son délai par rapport au diagnostic de la RCH, ainsi que l'indication de la chirurgie.

3- Etude statistique

La saisie des données a été effectuée par logiciel de statistiques SPSS 11.0. Les variables quantitatives ont été comparées par le test t de Student. Les variables qualitatives ont été comparées par le test du chi 2 ou le test exact de Fisher. L'établissement des courbes de survie a été effectué selon le modèle de Kaplan Meier. La comparaison des courbes de survie a été réalisée par

le test du Log-rank. L'analyse univariée a été suivie par une analyse multivariée par régression logistique selon la méthode de Cox. La différence était significative lorsque la probabilité p était inférieure à 0,05.

RESULTATS

1- Population étudiée

Durant la période de l'étude, 129 patients répondaient aux critères d'inclusion. Parmi ces patients, 14 n'ont pas été retenu en raison d'un doute diagnostique persistant avec une maladie de Crohn. Au total, 115 patients présentant une RCH ont été étudiés. Les caractéristiques de ces patients sont représentées sur le tableau 1.

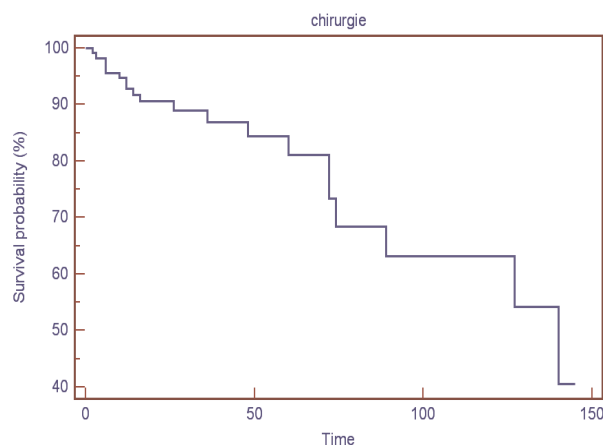
Tableau 1 : Caractéristiques de la population étudiée

Paramètre	Nombre
Age (années)	38,4 + 13,8 (18 – 71)
Sexe (hommes /femmes)	50 / 65
Localisation (basse / distale / gauche / pancolite)	13 / 46 / 23 / 33
Année d'hospitalisation (1995 à 1999 / 2000 à 2005)	38 / 77
Manifestations extra-intestinales (%)	23 (20)
Colite aiguë grave (%)	27 (23)
Extension lésionnelle (%)	18 (16)
Nombre de poussées	2,3 + 1,5 (1 – 9)
Corticoïdes par voie orale (%)	35 (30)
Nombre de cures de corticoïdes par voie orale	1,2 + 0,5 (1 – 3)
Corticoïdes IV (%)	29 (25)
Ciclosporine (%)	7 (6)
Azathioprine (%)	16 (14)
Suivi (mois)	39,2 + 36,6 (6 – 145)

2- Fréquence du recours à la chirurgie

Une résection colique a été réalisée chez 20 patients (17%). La fréquence actuarielle de colectomie était estimée à 16% à 5 ans et 35% à 10 ans (figure 1).

Figure 1 : Courbe de survie actuarielle de colectomie chez l'ensemble des patients



Il s'agissait d'une coloproctectomie totale avec anastomose iléo-anale dans 16 cas et d'une colectomie totale avec anastomose iléo-rectale dans 4 cas. La chirurgie était indiquée pour une colite aiguë grave résistante au traitement médical dans 15 cas et pour des lésions de dysplasie de haut grade ou d'adénocarcinomes coliques dans 5 cas.

3- Facteurs associés à la colectomie

3-1- Chez l'ensemble des patients

En analyse univariée, les facteurs associés à un plus grand risque de résection colique étaient la localisation pancolitique ($p = 0,02$), la survenue d'une colite aiguë grave ($p < 0,0001$), le recours aux corticoïdes par voie intra-veineuse ($p < 0,0001$) et le recours à la ciclosporine ($p = 0,001$) (Figures 2,3,4,5). Il n'existait pas de différences significatives entre les patients opérés et non opérés selon les autres paramètres étudiés (tableau 2). En analyse multivariée, seule la colite aiguë grave était associée à un plus grand risque de colectomie ($p = 0,04$ OR[IC95%] : 6,66[1,04 - 50]).

Figure 2 : Risque actuariel de colectomie selon la présence ou non d'une pancolite ($p = 0,02$)

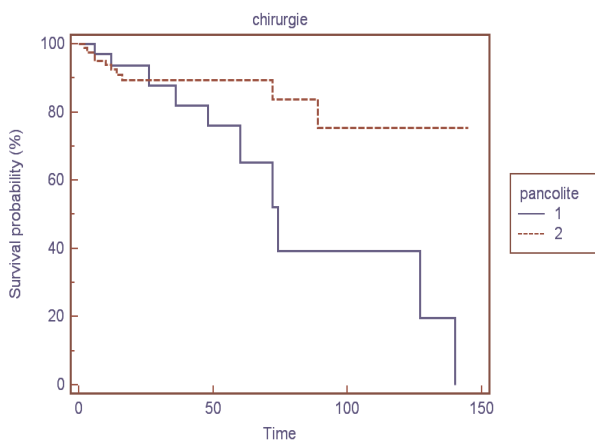


Figure 3 : Risque actuariel de colectomie selon l'existence ou non d'une colite aiguë grave ($p < 0,0001$)

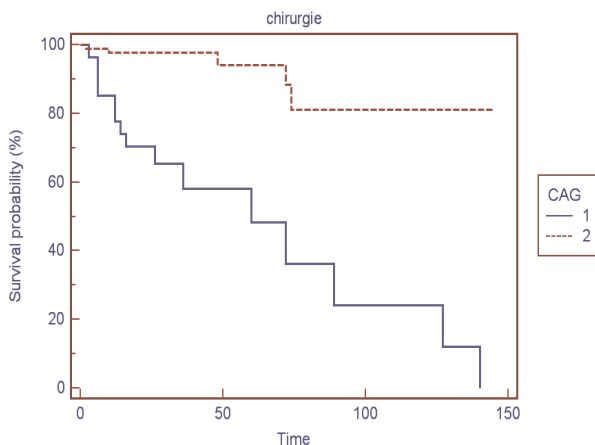


Figure 4 : Risque actuariel de colectomie selon la prise ou non de corticoïde par voie intra-veineuse ($p < 0,0001$)

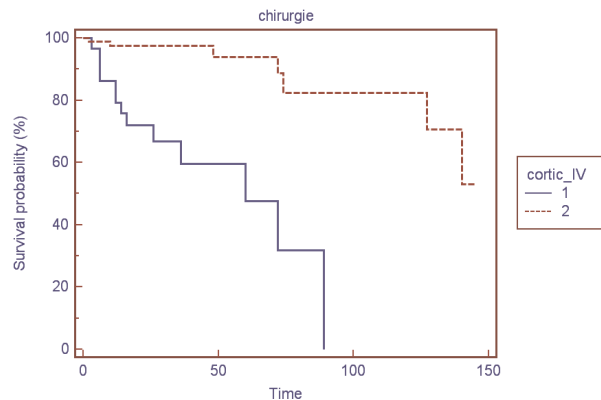
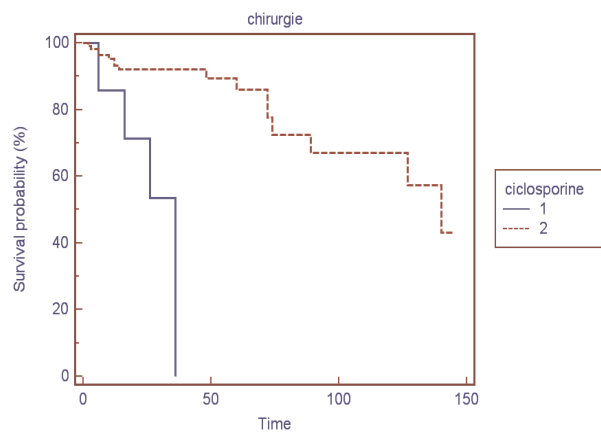


Figure 5 : Risque actuariel de colectomie selon la prise ou non de ciclosporine ($p = 0,001$)



3-2- Chez les patients présentant une atteinte basse ou distale initiale

Chez les patients présentant une atteinte rectale ou recto-sigmoïdienne au moment de la première prise en charge de la maladie, la fréquence du recours à la chirurgie était de 9%. En analyse univariée, les facteurs de recours à la chirurgie chez ce sous groupe de patients étaient l'extension ultérieure des lésions (3/5 : 60% vs 9/53 : 17% ; $p = 0,05$), le nombre de poussées durant le suivi (3,2 + 1,3 vs 1,9 + 1,0 ; $p = 0,01$) et le traitement par corticoïdes par voie orale ou par voie intra-veineuse (4/5 : 80% vs 3/53 : 6% ; $p < 0,0001$). En analyse multivariée, seule l'extension des lésions était associée à un plus grand risque de colectomie chez ces patients ($p = 0,04$ OR[IC95%] : 7,69[1,07 - 50]).

3-3- Chez les patients présentant une atteinte pancolitique initiale

Chez ce sous groupe de patients, la fréquence de recours à la chirurgie était de 30%. Les seuls facteurs indépendants associés à un plus grand risque de colectomie étaient la présence d'une colite aiguë grave (7/10 : 70% vs 5/23 : 22% ; $p = 0,01$ OR[IC95%] : 9,09[1,58 - 50]) et l'année d'hospitalisation allant de 1995 à 1999 (6/10 : 60% vs 4/23 : 17% ; $p = 0,02$ OR[IC95%] : 7,14[1,35 - 44]).

Tableau 2 : Facteurs associés à la colectomie chez l'ensemble des malades (analyse univariée)

Paramètre	Colectomie		P	OR[IC95%]
	Oui (n = 20)	Non (n = 95)		
Age (années)	37,6 + 13,5	38,6 + 13,9	NS	-
Sexe (H/F)	11 / 9	39 / 56	NS	1,58[0,71 – 3,53]
Localisation (basse / distale / gauche / pancolite)	0 / 5 / 5 / 10	13 / 41 / 18 / 23	0,04	-
Pancolite (%)	10 (50)	23 (24)	0,02	2,48[1,14 – 5,40]
Année d'hospitalisation (1995 à 1999 / 2000 à 2005)	10 / 10	28 / 67	NS	2,02[0,92 – 4,44]
Manifestations extra-intestinales (%)	6 (30)	17 (18)	NS	1,71[0,74 – 3,97]
Colite aiguë grave (%)	15 (75)	12 (13)	< 0,0001	9,77[3,91 – 24,49]
Extension lésionnelle (%)	4 (20)	14 (15)	NS	1,34[0,50 – 3,56]
Nombre de poussées	2,40 + 1,18	2,28 + 1,58	NS	-
Corticoïdes par voie orale (%)	12 (60)	23 (24)	0,003	3,42[1,53 – 7,64]
Corticoïdes IV (%)	13 (65)	16 (17)	< 0,0001	5,50[2,43 – 12,46]
Ciclosporine (%)	4 (20)	3 (3)	0,01	3,85[1,75 – 8,45]
Azathioprine (%)	1 (5)	15 (16)	NS	0,32[0,04 – 2,26]

DISCUSSION

Les indications classiques de la chirurgie au cours de la RCH sont représentées par les formes sévères résistantes au traitement médical, les dysplasies de haut grade et les cancers colorectaux (10). Des ces différentes situations, beaucoup de progrès ont été récemment accomplis : Le recours à la chirurgie est désormais indiqué après échec d'un traitement médical de première ligne (les corticoïdes intra-veineux) et de deuxième ligne (la ciclosporine, plus rarement l'infliximab) (11). De plus, la meilleure connaissance ces dernières années des facteurs prédictifs d'échec du traitement médical au cours des colites aiguës graves de RCH a considérablement amélioré la qualité de la prise en charge de ces patients et peut ainsi expliquer un moindre recours à la chirurgie dans certaines situations (12). Par ailleurs, le diagnostic de la dysplasie sur RCH a bénéficié des progrès de l'endoscopie et de la chromo-endoscopie. Ces avancées diagnostiques, associées à la standardisation des protocoles de dépistage chez les patients à risque, ont permis un diagnostic plus précoce des lésions de dysplasie et des cancers colo-rectaux développés sur RCH (13).

Le geste de référence effectué au cours de la RCH reste la colectomie totale avec anastomose iléo-anale. Il s'agit d'une intervention grevée d'une morbidité non négligeable et qui n'est pas toujours associée à une amélioration de la qualité de vie des patients (14,15). La colectomie totale avec anastomose iléo-rectale est associée à un meilleur résultat fonctionnel, mais avec un risque de poussées ultérieures et de dégénérescence sur le rectum laissé en place (16).

La fréquence de la colectomie et de la colectomie au cours de la RCH a été estimée à environ 20% dans les études occidentales anciennes (17,18). Dans les études récentes, cette fréquence est variable essentiellement selon les pays : En effet, dans les études multicentriques, le taux de chirurgie a été estimé entre 8 et 10% à 10 ans, avec une fréquence plus importante dans les pays du nord de l'Europe, en cas de pancolite et chez

les individus de race blanche par rapport aux individus de race noire et les patients hispaniques (19,20). Dans les études monocentriques, il a aussi été retrouvé une faible fréquence de recours à la chirurgie, avec un taux de 7,5% à 5 ans dans une étude norvégienne (21) et de 8,6% à 10 ans dans une étude japonaise (22). Les facteurs de risque de colectomie retrouvés dans ces études étaient le sexe masculin, l'activité sévère de la maladie et la corticorésistance.

Dans notre étude, nous avons retrouvé un taux actuariel de colectomie et de colectomie de 16% à 5 ans et 35% à 10 ans, ce qui est supérieur aux taux récents de la littérature. Chez l'ensemble des patients, le seul facteur indépendant de recours à la chirurgie était la survenue d'une colite aiguë grave, comme ce qui a été rapporté dans les études monocentriques récentes (21,22).

De même, dans notre série, nous avons remarqué que les facteurs prédictifs de chirurgie étaient différents selon la localisation initiale des lésions endoscopiques : Il est actuellement bien admis que les formes distales de RCH ont un meilleur pronostic que les formes plus étendues, avec notamment moins de formes graves et moins de complications, en particulier, moins de lésions de dysplasies et de cancers (23). Chez ces patients, nous avons retrouvé un faible taux de colectomie, et le seul facteur associé à un plus grand risque de chirurgie était l'extension lésionnelle au cours des poussées ultérieures. En fait, la fréquence de l'extension des lésions au cours des RCH basses ou distales varie entre 10 et 37% (24,25). Les facteurs de risque d'extension lésionnelle sont diversement appréciés dans la littérature, mais il semble que le nombre de poussées durant le suivi constitue le facteur le plus important (26). Inversement, au cours des formes pancolitiques, le taux de colectomie était plus élevé dans notre étude. En dehors des colites aiguës graves, dans ce sous groupe de patients, l'autre facteur indépendant associé à un plus grand risque de colectomie était la période initiale de l'étude. En effet, la deuxième période de notre étude était caractérisée par

l'utilisation de la ciclosporine au cours des colites aiguës graves corticorésistantes et par la diffusion de la prescription de l'azathioprine au cours des formes chroniques actives de la maladie. Cependant, il a été montré que l'efficacité de la ciclosporine était plus nette à court et à moyen terme mais que le taux de colectomie pouvait atteindre 88% à 7 ans, même chez les patients qui ont aussi reçu de l'azathioprine en association avec la ciclosporine (7).

En conclusion, notre étude illustre les premiers résultats tunisiens en matière de fréquence et de facteurs prédictifs de colectomie chez des patients présentant une RCH. L'identification des facteurs de risque a permis de mettre en évidence plusieurs éléments pronostiques, à savoir la localisation de la maladie, aussi bien initiale qu'au cours de l'évolution, la survenue d'une colite aiguë grave et l'année de l'hospitalisation, reflétant ainsi un changement dans la prise en charge des patients.

RÉFÉRENCES

- Farrell RJ, Peppercorn MA. Ulcerative colitis. *Lancet* 2002 ;359:331-340.
- Mehdi A, Baccouche A, Skandrani K et al. Epidémiologie des maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin dans le centre-est Tunisien. *Maghreb Médical* 1997 ;314 :47-52.
- Collins P, Rhodes J. Ulcerative colitis : diagnosis and management. *BMJ* 2006 ;333:340-343.
- Elton C, Makin G, Hitos K, Cohen CR. Mortality, morbidity and functional outcome after ileorectal anastomosis. *Br J Surg* 2003;90:59-65.
- Durai D, Hawthorne AB. How and when to use ciclosporin in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:907-916.
- Aberra FN, Lichtenstein GR. Infliximab in ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2006;35:821-836.
- Moskovitz DN, Van Assche G, Maenhout B et al. Incidence of colectomy during long-term follow up after cyclosporin-induced remission of severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:760-765.
- Truelove SC, Witts LS. Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955;1:1041-1048.
- Carbonnel F, Lavergne A, Lemann M et al. Colonoscopy of acute colitis. A safe and reliable tool for assessment of severity. *Dig Dis Sci* 1994;39:1550-1557.
- Cohen JL, Strong SA, Hyman NH et al. Practice parameters for the surgical treatment of ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1997-2009.
- Caprilli R, Viscido A, Latella G. Current management of severe ulcerative colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007;4:92-101.
- Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;5:103-110.
- Collins PD, Mpofu C, Watson AJ, Rhodes JM. Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;19:CD000279.
- Lichtenstein GR, Cohen R, Yamashita B, Diamond RH. Quality of life after proctocolectomy with ileoanal anastomosis for patients with ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:669-677.
- Michelassi F, Lee J, Rubin M et al. Long-term functional results after ileal pouch anal restorative proctocolectomy for ulcerative colitis: a prospective observational study. *Ann Surg* 2003;238:433-441.
- Lepisto A, Jarvinen HJ. Fate of the rectum after colectomy with ileorectal anastomosis in ulcerative colitis. *Scand J Surg* 2005;94:40-42.
- Leijonmarck CE, Persson PG, Hellers G. Factors affecting colectomy rate in ulcerative colitis : an epidemiologic study. *Gut* 1990;31:329-333.
- Farmer RG, Easley KA, Rankin GB. Clinical patterns, natural history, and progression of ulcerative colitis. A long term follow up of 1116 patients. *Dis Dis Sci* 1993;38:1137-1146.
- Hoie O, Wolters FL, Riis L et al. Low colectomy rates in ulcerative colitis in an unselected european cohort followed for 10 years. *Gastroenterology* 2007;132:507-513.
- Nguyen GC, Laveist TA, Gearhart S, Bayless TM, Brant SR. Racial and geographic variations in colectomy rates among hospitalized ulcerative colitis patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1507-1513.
- Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I et al. Ulcerative colitis and clinical course: results of a 5-year population-based follow-up study (the IBSEN study). *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:543-550.
- Kuriyama M, Kato J, Fujimoto T et al. Risk factors and indications for colectomy in ulcerative colitis patients are different according to patient's clinical background. *Dis Colon Rectum* 2006;49:1307-1315.
- Loftus EV Jr. Epidemiology and risk factors for colorectal dysplasia and cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2006;35:517-531.
- Pica R, Paoluzi OA, Iacopini F et al. Oral mesalazine (5-ASA) treatment may protect against proximal extension of mucosal inflammation in ulcerative proctitis. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:731-736.
- Ghirardi M, Nascimbeni R, Mariani PP, Di Fabio F, Salerni B. Course and natural history of idiopathic ulcerative proctitis in adults. *Ann Ital Chir* 2002;73:155-158.
- Meucci G, Vecchi M, Astegiano M et al. The natural history of ulcerative proctitis: a multicenter, retrospective study. *Am J Gastroenterol* 2000;95:469-473.