

Gabriele König
Dr. med. dent.

Risikofaktoren für das Colitis ulcerosa-assoziierte kolorektale Karzinom

Geboren am 07. 10. 1961 in Heilbronn
Reifeprüfung am 11. 05. 1982 in Heilbronn
Studiengang der Fachrichtung Zahnmedizin vom WS 1990/91 bis WS 1996/97
Physikum am 14. 03. 1994 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Staatsexamen am 06. 08. 1997 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. J. Stern

In der vorliegenden Studie wurde die Gewichtung der bisher bekannten Risikofaktoren für das Colitis ulcerosa-assoziierte kolorektale Karzinom (CRC) uni- und multivariat überprüft sowie der Versuch unternommen neue Risikofaktoren zu demaskieren.

Im Zeitraum von 01/1982 bis 12/1998 wurden an der Chirurgischen Universitätsklinik Heidelberg 590 Patienten wegen einer Colitis ulcerosa proktokolektomiert. Zum Zeitpunkt der operativen Therapie wurden die Patienten in dem Heidelberger-Colitis-Register, prospektiv standardisiert, erfaßt. Bei 121 (20,5%) der Patienten fanden sich am Operationspräparat neoplastische Veränderungen, d.h. kolorektale Karzinome (11,2%) und/oder Dysplasien (17,1%) der Kolonschleimhaut. Entsprechend dem retrograd-aszendierenden Charakter der Colitis ulcerosa war das Karzinom häufig im linken Colon (63,6%) lokalisiert. Als klinische Besonderheit der Colitis ulcerosa-Karzinome fiel die häufige Multizentrität (33,3%) auf. Eine weitere Besonderheit war das junge Alter der Patienten mit einem Colitis ulcerosa-assoziierten kolorektalen Karzinom (medianes Alter 31,8 Jahre). Die Inzidenz der primär sklerosierenden Cholangitis (7,8%) im Studienkollektiv ist vergleichbar mit Literaturangaben. Eine Backwash-Ileitis wurde bei 107 von 590 Patienten (18,3%) diagnostiziert.

Untersucht wurden zum einen bisher in der Literatur beschriebene Risikofaktoren wie: Dauer der Colitis ulcerosa >10 Jahre, Ausdehnung der Colitis ulcerosa, primär sklerosierende Cholangitis, Beginn im Kindesalter (<15 Jahre). Zum anderen wurden erstmals als neue Risikofaktoren überprüft: Schwere der Colitis ulcerosa, Alter >45 Jahre bei Erstdiagnose, Backwash-Ileitis.

Aus der **univariaten Analyse** gingen als hochsignifikante Risikofaktoren hervor: die Dauer der Colitis ulcerosa >10 Jahre, die Ausdehnung der Colitis ulcerosa, dysplastische Veränderungen der Kolonmucosa, die primäre sklerosierende Cholangitis, das Alter >45 Jahre bei Erstdiagnose mit Dauer der Colitis ulcerosa <10 Jahren, geringe Schwere der Entzündung.

Kein Einfluß zeigten das Geschlecht und der Beginn der Colitis ulcerosa im Kindesalter.

In dem **endgültigen Modell der multiplen logistischen Regressionsanalysen (multivariate Analyse)** ließen sich die folgenden unabhängigen Risikofaktoren für das Colitis ulcerosa-assoziierte kolorektale Karzinom identifizieren:

1. Ein starker Einfluß war für präcanceröse *high-grade*, aber auch bei *low-grade* Dysplasien nachweisen.

Bei Vorliegen von *high-grade* Dysplasien aber auch von *low-grade* Dysplasien sollte deshalb die Indikation zur prophylaktischen Proktokolektomie gestellt werden. Sich auf Dysplasien als Zielgrößen von Überwachungsprogrammen zu verlassen, ist jedoch nicht unproblematisch. Dysplasien liegen typischerweise fokal vor und sind trotz Stufenbiopsien eventuell nicht detektierbar, da bioptisch weniger als 1% der Kolonschleimhaut erfaßt werden. Außerdem zeigt die histo-pathologische Untersuchung eine ausgeprägte Intra- und Interobserver-Variation.

2. Es ließ sich multivariat ein Alterseinfluß zeigen. Patienten mit Erstdiagnose im fortgeschrittenen Erwachsenenalter *über 45 Jahre* wiesen auch bei einer *Erkrankungsdauer unter 10 Jahren* ein deutlich erhöhtes Karzinom-Risiko auf. Die vorliegende Studie stellt damit die erste Untersuchung dar, die eine intensivere Überwachung beziehungsweise eine frühere Indikation zur prophylaktischen Proktokolektomie bei älteren Patienten mit Colitis ulcerosa unabhängig von der Dauer der Colitis ulcerosa nahelegt.

3. Auch ließ sich eine Colitis ulcerosa *Dauer über 10 Jahre* eindeutig als Risikofaktor bestätigen. Es zeigte sich allerdings in der multivariaten Analyse, daß dieser Einfluß verglichen mit anderen Risikofaktoren (Pancolitis mit oder ohne BWI, Vorhandensein von *high-grade* oder *low-grade* Dysplasien) relativ schwach war.

4. Ob die *primär sklerosierende Cholangitis* bei Patienten mit Colitis ulcerosa mit einem kolorektalen Karzinom-Risiko verknüpft ist, bleibt in der Literatur bis heute strittig. In der vorliegenden Studie ließ sich die primär sklerosierende Cholangitis als unabhängiger Risikofaktor mit relativ schwachen Einfluß identifizieren.

Weiterhin fiel die häufige Assoziation zwischen Backwash-Ileitis und primär sklerosierender Cholangitis auf (26,7% der BWI-Patienten litten an einer PSC und 61% der PSC-Patienten litten an einer BWI). Ob diesem Phänomen ein gemeinsamer Pathomechanismus zugrunde liegt, kann nur spekuliert werden.

5. Überraschend stark war der Einfluß der Ausdehnung der Colitis ulcerosa. In der Literatur wurde bislang nur zwischen Proctitis ulcerosa, partieller linksseitiger Colitis und Pancolitis unterschieden. Eine *Ausdehnung in das terminale Ileum (BWI)* fand bislang in der Literatur keine Berücksichtigung. Die vorliegende Studie konnte jetzt erstmals eindeutig zeigen, daß die Patientengruppe mit BWI ein deutlich erhöhtes Karzinom-Risiko aufweist. Bei der Backwash-Ileitis handelt es sich dabei um einen, in der multivariaten Analyse, unabhängigen Risikofaktor.

Ob sich die Häufigkeit der Backwash-Ileitis in einem nicht selektierten Kollektiv bestätigen läßt, muß epidemiologisch oder in dem internistisch-gastroenterologischen Krankengut überprüft werden. Desweiteren muß epidemiologisch der Einfluß der Backwash-Ileitis auf das Karzinom-Risiko überprüft werden. Bis eine solche epidemiologische Untersuchung vorliegt, muß die vorliegende Studie als erster Hinweis auf ein erhöhtes Karzinom-Risiko bei Backwash-Ileitis gewertet werden. Da es sich um ein selektiertes Krankengut handelt, können definitive Empfehlungen für Überwachungsprogramme oder zur Indikation zur prophylaktischen Proktokolektomie nur mit Vorsicht ausgesprochen werden.

Bedeutung und Implikationen der Backwash-Ileitis aufgrund der vorliegenden Studie:

Die vorliegende Studie zeigt eindrucksvoll, daß beim Vorliegen einer Backwash-Ileitis das Karzinom-Risiko gegenüber Pancolitis ohne Backwash-Ileitis so deutlich erhöht ist, daß es in Zukunft nicht mehr genügen kann, die betroffenen Patienten nur indirekt über das Merkmal Pancolitis in Überwachungsprogrammen zu erfassen.

Vielmehr müssen Patienten mit BWI identifiziert und unabhängig von weiteren Risikofaktoren wie der Dauer der Colitis, überwacht werden. Die Patienten müssen über ihr Risiko aufgeklärt werden. Eventuell sollte die Indikation zur prophylaktischen Proktokolektomie in dieser Patientengruppe früher gestellt werden.