

Original-Titel:

Cancers complicating inflammatory bowel disease.

Autoren:

Laurent Beaugerie L, Steven H. Itzkowitz. N Engl J Med. 2015;372:1441-52.

Kommentar:

Prof. Dr. med. Markus F. Neurath und Prof. Dr. med. Raja Atreya; Medizinische Klinik 1, Universitätsklinikum Erlangen. 25.04.2015

Einleitung

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa stellen die beiden Hauptformen der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) dar. Es wird aktuell davon ausgegangen, dass mindestens 0,4% aller Europäer an diesen Erkrankungen leiden. Es konnte nachgewiesen werden, dass die Lebenserwartung bei Patienten mit Morbus Crohn und ausgedehnter oder langjähriger Colitis ulcerosa vermindert ist. Die erhöhte Mortalität ist vor allem bedingt durch opportunistische Infektionen, kardiovaskuläre Ereignissen und einer gesteigerten Inzidenz an Karzinomen.

Beaugerie und Itzkowitz beschreiben in Ihrer Übersichtsarbeit Krankheits- und Therapie-assoziierte Karzinome, welche bei Patienten mit CED gehäuft auftreten.

Krankheits- assoziierte Karzinome

Hinsichtlich des kolorektalen Karzinoms (KRK) weisen vorliegende Daten auf ein von der Ausdehnung, Dauer und Intensität der intestinalen Entzündung abhängigen Risikos hin. Weiterhin ist ein deutlich erhöhtes Risiko bei gleichzeitig bestehender primär sklerosierender Cholangitis (PSC) zu verzeichnen. Zeichen der chronisch anhaltenden Entzündung, wie Pseudopolypen oder Strikturen sind ebenfalls mit einem erhöhten Risiko verbunden. Während ältere Arbeiten ein relativ hohes Risiko von 0,5-1% pro Jahr angaben, konnten neuere Analysen kein erhöhtes KRK Risiko in Populations-basierten Studien nachweisen. Dieses Ergebnis konnte auch in einer aktuellen Meta-Analyse bestätigt werden und wurde hauptsächlich auf die konsequentere Durchführung von Vorsorge-Koloskopien, bessere Kontrolle der mukosalen Entzündung, früher durchgeführte Kolektomien und einem möglichen chemopräventiven Effekt von 5-ASA zurückgeführt. Nichtsdestotrotz kann noch immer im Mittel von einem 1,5 bis 2-fach erhöhten KRK Risiko bei CED Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung ausgegangen werden.

Die molekulare Pathogenese des Colitis-assoziierten KRK ähnelt der des sporadischen in einigen Punkten, weist insgesamt aber auch deutliche Unterschiede auf. Die mukosale Entzündung führt zu einem DNA-Schaden, welcher zu einer Aktivierung von Prokarzinogenen und Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen führt. Weiterhin induziert die entzündliche Aktivität auch multifokale prä- und kanzerogene Veränderungen (TP53 Mutationen, Mikrosatelliteninstabilität, mRNA Alterationen). Auch eine veränderte mikrobielle Zusammensetzung könnte einen Einfluss auf die Karzinogenese haben.

Die Vorsorgekoloskopie spielt eine bedeutende Rolle bei Patienten mit länger bestehender CED, doch stellen sich intraepitheliale Neoplasien oft als flache und kaum abgrenzbare Läsionen dar. Daher wird zunehmend die Anwendung der Chromoendoskopie für eine verbesserte Detektion der Läsionen empfohlen. Entscheidend für das weitere Vorgehen bei einer nachgewiesenen intraepithelialen Läsion ist, ob diese endoskopisch komplett reseziert werden kann. Andernfalls ist eine Kolektomie empfohlen. Falls eine komplette Resektion möglich

gewesen sein sollte, müssten nachfolgend engmaschige endoskopische Kontrollen durchgeführt werden, da das Dysplasie Risiko bei diesen Patienten insgesamt erhöht ist.

Ein direkt chemopräventiver Effekt konnte bisher nur für 5-ASA nachgewiesen werden, wobei auch hier widersprüchliche Daten vorliegen. Dennoch wird 5-ASA in der überwiegenden Anzahl an Leitlinien bei Colitis ulcerosa Patienten als Dauermedikation empfohlen.

Bei Morbus Crohn Patienten besteht ein 20 bis 30-fach erhöhtes Risiko im Vergleich zur Normalbevölkerung an einem Dünndarm-Karzinom zu erkranken. Die Inzidenzrate bei Patienten mit über acht-jähriger Erkrankung liegt bei 0,5 pro 1000 Patientenjahren.

Weiterhin wird ein erhöhtes Risiko für intestinale Lymphome (0,1 pro 1000 Patientenjahre) bei CED Patienten und für Analkarzinome bei M. Crohn Patienten mit perianalen Fisteln (0,2 pro 1000 Patientenjahre) angegeben. Darüber hinaus besteht ein 2 bis 4-fach erhöhtes Risiko für Cholangiozelluläre Karzinome (CCC), bei insgesamt aber niedrigem absolutem Risiko (0,08 pro 1000 Patientenjahre). Dieses Risiko ist hauptsächlich auf Patienten mit einer PSC als Komorbidität zurückzuführen. Die Patienten haben ein 160-fach erhöhtes Risiko und ein insgesamt 5-10% Risiko während des Leben an einem CCC zu erkranken.

Therapie-assoziierte Karzinome

Im Rahmen der Behandlung von CED-Patienten ist auch das Risiko von Therapie-assoziierten Karzinomen zu berücksichtigen. Diese entstehen aufgrund einer durch Immunsuppressiva vermittelten DNA-Schädigung oder reduzierten Abwehr gegenüber chronischen Infektion oder mutagenen Viren.

Es konnte ein gehäuftes Auftreten von Non-Hodgkin Lymphomen im Rahmen einer Thiopurin Therapie bei CED Patienten festgestellt werden. Neben den vornehmlich auftretenden EBV-assoziierten Lymphomen, sind selten auch hepatosplenische T-Zell Lymphome beschrieben worden. Diese treten im Rahmen einer Thiopurin Mono- oder Kombitherapie mit einem anti-TNF Antikörper hauptsächlich bei jungen Männern nach 2-jähriger Therapie auf. Insgesamt wird ein 5 bis 6-fach erhöhtes Lymphomrisiko bei Thiopurin therapierten CED Patienten vermutet, welches sich aber nach Beendigung der Therapie normalisiert. Für andere immunsuppressiv wirkende Medikamente, wie Methotrexat oder anti-TNF Antikörper konnte keine erhöhte Lymphomrate als Nebenwirkung nachgewiesen werden. Hier stehen aber noch weitere Studien aus.

Weiterhin konnte bei Patienten unter Thiopurin Therapie eine erhöhte Nicht-Melanom-Hautkrebs Inzidenz festgestellt werden. Insgesamt scheint auch eine erhöhte Melanom-Hautkrebsrate bei CED-Patienten zu bestehen und diese wird durch eine anti-TNF Antikörper Therapie weiter gesteigert (1,5 bis 2-fach bzw. 0,5 pro 1000 Patientenjahre).

Bei HPV-assoziiertem Zervixkarzinom können die Daten aktuell noch nicht differenzieren, ob das erhöhte Risiko bei CED Patienten auf die Erkrankung oder auf eine Thiopurin Therapie zurückzuführen ist. Weiterhin konnte auch ein erhöhtes Risiko für ein Karzinom des Urogenitaltrakts durch Thiopurine bei CED-Patienten nachgewiesen werden.

Insgesamt konnte bezüglich der Thiopurin Einnahme ein 1,3 bis 1,7-fach erhöhtes Krebsrisiko bei CED-Patienten festgestellt werden, welches sich nach Beendigung der Therapie wieder normalisiert.

Kommentar

Die Behandlung der CED weist insgesamt eine komplexe Situation aus, da eine immunsuppressive Therapie auf der einen Seite zwar das Risiko einer entzündungs-assoziierten Krebserkrankung vermindert, gleichzeitig darüber aber auch das Risiko einer Therapie-assoziierten Krebserkrankung steigert. Daher muss nach unserer Ansicht bei jedem CED-Patienten eine individuelle Therapieentscheidung getroffen werden. Diese sollte neben der Krankheitsaktivität und der Ausdehnung auch weitere wichtige Faktoren wie Alter, Ge-

Kommentar Expertenbeirat



schlecht und zu erreichendes Therapieziel berücksichtigen. Eine entsprechende Aufklärung des CED-Patienten ist hierbei nötig. Weiterhin ist es für den immunsuppressiv behandelten CED-Patienten sehr wichtig regelmäßige Vorsorgekoloskopien und Vorsorgeuntersuchungen beim Hautarzt wahrzunehmen, um sein individuelles Krebsrisiko bestmöglich zu senken.