

Original-Titel

Increased Risk of Colorectal Cancer Development Among Patients With Serrated Polyps

Autoren:

Rune Erichsen, John A. Baron, Stephen J. Hamilton-Dutoit, Dale C. Snover, Emina Emilia Torlakovic, Lars Pedersen, Trine Frøslev, Mogens Vyberg, Stanley R. Hamilton, and Henrik Toft Sørensen, *Gastroenterology* 2016;150:895–902

Kommentar:

Prof. Dr. med. Thomas Frieling, Krefeld, 16.04.2017

Zusammenfassung:

In einer dänischen bevölkerungsbasierten Fall-Kontroll-Studie wurden in einem Zeitraum von 1977-2009 Daten von 272,342 Koloskopien ausgewertet. Hierbei wurden die Fälle analysiert, die nach der Koloskopie im Verlauf ein kolorektales Karzinom (KRK) entwickelten. Patienten mit KRK vor bzw. innerhalb der ersten 6 Monate nach der Koloskopie wurden ausgeschlossen. 2045 Fälle mit KRK wurden identifiziert, denen 8105 Personen ohne KRK als Kontrollen zugeordnet wurden. In die Analyse gingen alle während der Koloskopie zuerst identifizierten und biopsierten bzw. entfernten Polypen ein. Die Histologien der als hyperplastischen Polypen (HP) eingeordneten Befunde wurden nachträglich unabhängig von vier ausgewiesenen Pathologen anhand der aktuellen Terminologie für sessile serratierte Adenome bzw. Polypen (SSA/Ps) erneut begutachtet. Mittels logistischer Regressionsanalyse wurden die Assoziationsrisiken (Odds Ratios, ORs) zwischen KRK und Art der Polypen und das absolute Risiko bei serratierten Läsionen ein KRK zu entwickeln ausgewertet. Es wurden 79 Fälle mit KRK und SSA/Ps und 142 Kontrollen mit SSA/Ps analysiert.

Die Ergebnisse zeigen, dass das Assoziationsrisiko zwischen KRK und SSA/Ps etwa dreifach erhöht, mit konventionellen Adenomen vergleichbar und für Subgruppen teilweise sogar höher war (Patienten gesamt, OR, 3.07; 95% Konfidenzintervall (CI), 2.30–4.10)). Das Risiko erhöhte sich auf über das vierfachen bei dysplastischen SSA/Ps (OR (4.76; 95% CI, 2.59–8.73)). Das Risiko war bei Frauen sogar höher als bei Männern (OR für Frauen, 5.05; 95% CI, 3.05–8.37 vs. OR für Männer, 2.18; 95% CI, 1.24–3.82)) und besonders deutlich bei Patienten mit SSA/Ps oral der linken Kolonflexur erhöht (OR, 12.42; 95% CI, 4.88–31.58). Bei den traditionellen serratierten Adenomen (TSAs) war das Risiko für ein KRK 4.84 (14 Fälle vs. 17 Kontrollen, 95% CI, 2.36–9.93), 2.51 bei konventionellen Adenomen (757 Fälle vs. 1698 Kontrollen, 95% CI, 2.25–2.80) und 1.30 bei HP (55 Fälle vs. 235 Kontrollen, 95% CI, 0.96–1.77). Das absolute 10-Jahresrisiko für ein KRK war 4.4% für Patienten mit dysplastischen SSA/Ps, 4.5% für Patienten mit TSAs und 2.3% für Patienten mit konventionellen Adenomen.

Kommentar:

Während sich die meisten kolorektalen Karzinome über die Adenom-Karzinom Sequenz entwickeln, entstehen etwa ein Drittel der Tumore über serratierte Adenome. Diese Vorläuferstadien wurden früher als hyperplastische Polypen eingeordnet und keiner besonderen Aufmerksamkeit unterzogen. Neuere Querschnittsuntersuchungen zeigen aber, dass Dys-

plasien bzw. Karzinome in SSA/Ps nachgewiesen werden können (Snover DC. Update on the serrated pathway to colorectal carcinoma. *Hum Pathol* 2011;42:1–10). Diese früher als hyperplastische Polypen eingeordneten serratierten Läsionen werden aktuell nach der WHO in sessile serratierte Adenome bzw. Polypen (SSA/Ps), hyperplastische Polypen (HP) und traditionelle serratierte Adenome (TSA) klassifiziert und können charakteristische molekulare Eigenschaften mit sporadischen mikrosatelliten-instabilen und CpG island methylator phenotype-positiven mikrosatelliten-stabilen KRK aufweisen (Snover D, Ahnen D, Burt R, et al. Serrated polyps of the colon and rectum and serrated polyposis. In: Bozeman F, Cameiro F, Hurban R, et al, eds. *World Health Organization classification of tumours. Tumors of the digestive system*. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC) Press, 2010:160–165). SSA/Ps stellen 3-22% aller serratierten Läsionen dar. Eine gute histologische Expertise zur differenzierten Beurteilung der hyperplastischen Polypen ist also essentiell. So zeigt die vorliegende Studie, dass die vier Pathologieexperten von den vorab bei 876 Patienten diagnostizierten hyperplastischen Polypen im Nachhinein in 28.8% die Diagnose SSA/P oder TSA stellten und in 24.9% die Läsionen nicht näher klassifizieren konnten. Dies bedeutet, dass die Polypen vorab in mehr als der Hälfte der Fälle initial falsch eingeordnet wurden. Es ist anzunehmen, dass auch zwischen den Pathologieexperten differente Ergebnisse erhoben wurden. Über die Übereinstimmungsrate zwischen den Experten finden sich in der Untersuchung aber leider keine Informationen. Die klinische Konsequenz aus diesen Ergebnissen ist, dass jeder koloskopierende Gastroenterologe mit einer versierten Pathologie zusammenarbeiten muss und eine Zweitmeinung auch bei den vermeintlichen hyperplastischen Polypen eingeholt werden sollte.

Die Ergebnisse der Studie bestätigen zahlreiche frühere Untersuchungen an einem grossen Patientenkollektiv. Hiernach liegt das KRK-Risiko bei serratierten Läsionen in der Größenordnung vergleichbar mit den Adenomen und ist bei Subgruppen sogar höher. Ein besonders hohes Risiko weisen hierbei SSA/Ps mit Dysplasien, oral der linken Kolonflexur und bei Frauen auf. Das absolute 10-Jahres-Risiko ein KRK zu entwickeln liegt hierbei bei dysplastischen SSA/Ps immerhin bei 4.4% und bei 4.5% für Patienten mit TSA.

Welche Implikationen haben diese Ergebnisse für die Darmkrebsvorsorgeuntersuchungen? Trotz der zahlreichen Limitationen der Arbeit (u.a. fehlende Daten über die Größe, Anzahl und Vollständigkeit der Abtragung, kein Setting systematischer Vorsorgekoloskopien, unzureichende molekularbiologische Befunde bzw. Patienteninformationen) zeigen die Ergebnisse deutlich, dass den sog. hyperplastischen Läsionen besondere Aufmerksamkeit gewidmet und eine differenzierte histologische Diagnostik gemäß der gültigen WHO Klassifikation eingefordert werden sollte. Auch ist zu überlegen, ob die Kontrollintervalle denen der Empfehlungen für Adenome angepasst werden müssen, z.B. nach 3-5 Jahren. Insbesondere sind aber für die in der Arbeit charakterisierten Risikogruppen engmaschigere Kontrolluntersuchungen zu empfehlen. Die Ergebnisse weisen erneut auf die Wertigkeit der Vorsorgekoloskopie hin, die z.Zt. durch kein anderes Verfahren ersetzt werden kann. Die Detektion der serratierten Vorläuferstadien stellt für den Koloskopiker eine besondere Herausforderung dar, da diese besonders schwierig sein kann und sie wahrscheinlich ein wesentlicher Ursache für die Intervallkarzinome sind. Der adäquate Umgang mit dieser Herausforderung setzt

Kommentar Expertenbeirat



eine ausreichende Expertise (u.a. auch mit Diskussion über Mindestmengen), eine optimale Darmvorbereitung (u.a. auch mit Diskussion über die Dokumentation mit Graduierung) bzw. Untersuchungsbedingungen (Rückzugszeiten) und die besonders sorgfältige Inspektion des rechten Kolons (u.a. auch mit Diskussion über die Vorgabe einer zweimaligen Inspektion) voraus. In Zeiten der Entwicklung vergütungsrelevanter Qualitätsindikatoren (Frieling T. Die ALGK informiert. Qualität in der Medizin schützt vor Krankenhausschliessung. Z Gastroenterol 2017, April) und der enormen ökonomischen Bedeutung der Vorsorgekoloskopien im ambulanten Bereich ist jedem Gastroenterologen die Kenntnis der entsprechenden DGVS Leitlinien zu empfehlen (Pox C et al. S3-guideline colorectal cancer version. Z Gastroenterol. 2013;51:753-854. Denzer et al. S2k guideline: quality requirements for gastrointestinal endoscopy, AWMF registry no. 021–022. Z Gastroenterol 2015;53: E1–E227).