

Original-Titel

Risk of colorectal cancer in chronic liver diseases: a systematic review and meta-analysis

Autoren:

Komaki et al.; Gastrointest Endosc 2017;86:93-104 e105.

Kommentar:

Prof. Dr. Christian Trautwein, Aachen, 18.08.2017

Das kolorektale Karzinom (KRK) ist für mehr als die Hälfte aller Malignomerkrankungen des Gastrointestinaltrakts verantwortlich und 37% aller Todesfälle der Krebserkrankungen der Verdauungsorgane gehen auf ein KRK zurück.(2) Trotz einer etwas sinkenden Inzidenzrate sind kolorektale Karzinome weiterhin die zweit- bzw. dritthäufigste Krebsart in Deutschland. Hinter dem Lungenkrebs beim Mann und dem Mammakarzinom bzw. Lungenkrebs bei der Frau stellt das kolorektale Karzinom die häufigste Krebstodesursache dar. Etablierte Risikofaktoren für das kolorektale Karzinom sind u.a. chronische entzündliche Darmerkrankungen, eine positive Familienanamnese sowie hereditäre Tumorsyndrome. Darüber weisen Patienten mit Primär Sklerosierenden Cholangitis (PSC) eine erhöhte Inzidenz für ein kolorektales Karzinom auf. So haben nach älteren Daten Colitis Ulcerosa (CU) Patienten mit begleitender PSC ein 4-fach erhöhtes Risiko gegenüber CU Patienten ohne PSC,(3) wobei neuere Untersuchungen diese Zahlen etwas relativiert haben.(4, 5) Dennoch hat dieser Umstand Einfluss auf die Empfehlungen für die KRK-Screening betroffener Patienten. So wird allgemein angeraten, Patienten mit Colitis Ulcerosa und PSC jährlich einer Koloskopie zuzuführen.

In dieser methodisch gut konzipierten Metaanalyse von Komaki und Kollegen wurden neben der PSC auch weitere chronische Lebererkrankungen in Hinblick auf die Inzidenz des KRK untersucht.(1) Interessanterweise differenzierten die Autoren hierbei zwischen Prä- und Posttransplantation, was folgerichtig ist in Anbetracht eines verbesserten Langzeitüberlebens Lebertransplantierter und dem Einsatz von Immunsuppressiva, die potentiell kanzerogene Eigenschaften aufweisen. Diese beiden Faktoren bedingen, dass de novo Malignomerkrankungen in der Transplantationsmedizin einen wesentliche prognostische Rolle spielen werden. Unklar war jedoch das Risiko für die Entstehung eines KRK post-LTX, was in der Studie systematisch untersucht wurde. Insgesamt analysierten die Autoren 5 prospektive und 45 retrospektive Studien. Davon beinhalteten 10 Studien nur post-LTX Patienten (allesamt retrospektive Kohortenstudien). Das Risiko für kolorektale Malignome wurde von den Autoren als standardisierte Inzidenz Ratio (SIR) angegeben, wodurch eine Adjustierung für wichtige Einflussfaktoren wie Alter, und Geschlecht gewährleistet war. Vergleichbar mit vorherigen Publikationen konnten Komaki et al., nochmals untermauern, dass die PSC ein wesentlicher Risikofaktor für die Entstehung eines kolorektalen Karzinoms darstellt mit einer nahezu 7-fach erhöhten Inzidenz gegenüber der Normalbevölkerung. Aber auch andere Ätiologien chronischer Lebererkrankungen scheinen kolorektale Neoplasien zu begünstigen. So wiesen in dieser Metaanalyse Patienten mit Hepatitis und Zirrhose ein etwa 2-fach erhöhtes Risiko auf. Eine etwas erhöhte Inzidenz bei Zirrhosepatienten gegenüber Nicht-Zirrhosepatienten suggeriert, dass das Stadium der Lebererkrankung einen Einfluss auf die kolorektale Tumorgenese

ausübt. Da mehr als 19.000 Patienten und 80.000 Patientenjahre in die Analyse einfließen, kann wahrlich von einer robusten Evidenz gesprochen werden.

Die vorliegenden Daten lassen den Schluss zu, dass chronische Lebererkrankungen im Allgemeinen zu einem erhöhtem Karzinomrisiko im Kolorektum führt, wobei mögliche Unterschiede in der Inzidenz zwischen den verschiedenen Ätiologien nicht klar herausgearbeitet wurden (außer PSC). Patienten nach Lebertransplantation hatten insgesamt ein vergleichbares Risiko gegenüber Prätransplantat-Patienten (Standard-Inzidenz-Ration 2.16). Eine große Registerstudie konnte in der Vergangenheit demonstrieren, dass die KRK-Inzidenz 2 Jahre post-LTX am höchsten ist,(6) was die Vermutung nahe legt, dass eher die zur Lebertransplantation führende chronische Lebererkrankung als eine langfristige Immunsuppression die Karzinomentstehung fördern. Somit sollten eine Lebertransplantation flankierende Screening-Koloskopien in einem signifikanten Maße prävalente Karzinome detektieren.

Generell scheinen autoimmunvermittelte Lebererkrankungen (Autoimmunhepatitis, Primär Billäre Cholangitis, PSC) mit einem höheren KRK-Risiko nach Lebertransplantation assoziiert zu sein. Leider lassen die verfügbaren Studien keine präzisen Rückschlüsse zu, ob die Inzidenz kolorektaler Neoplasien bei PSC-Patienten prä- und post-LTX variieren. In Ermangelung genauerer Daten erscheint es zunächst sinnvoll, bei diesen Patienten eine jährliche Screening-Koloskopie auch nach Transplantation fortzuführen. Dass dieses Vorgehen gerechtfertigt ist, deutet beispielsweise die retrospektive Untersuchung von Hanouneh et al. an, in der über eine Neoplasie-Rate im Dickdarm von 34% in einem mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 54 Monaten nach LTX wegen PSC berichtet wird.(7) In Anbetracht des etwa 2-fach erhöhten generellen Risikos post-LTX bei nicht-PSC-Patienten erscheint ein intensiviertes Überwachungsprogramm mit Koloskopien in Abständen von 3-5 Jahren plausibel, wie es auch von den Autoren gefordert und in unserer Abteilung gehandhabt wird. Eine Arbeit von Finkenstedt und Kollegen aus dem Jahr 2009 konnte zeigen, dass eine extensive Surveillance nach Lebertransplantation eine frühe Diagnosestellung von de novo Malignomen ermöglicht, was in dieser Studie sogar mit einem verbesserten Posttransplantat-Überleben einher ging.(8)

Bevor jedoch reflexhaft ein intensiviertes endoskopisches Vorsorgeprogramm generell für Patienten mit chronischen Lebererkrankungen gefordert wird, sollte - wie auch bereits in einem sehr lesenswerten begleitendem Editorial geschehen - auf einige Schwachpunkte der zugrundeliegenden Daten hingewiesen werden, Problematisch ist, dass ein sehr hoher Anteil (60%) an Patienten mit ethyloxischer Hepatopathie analysiert wurde, da Alkohol und konkomitatenter Nikotinabusus unabhängige Risikofaktoren für ein Kolorektales Karzinom darstellen. Zudem weist diese Patientengruppe eine geringe Adhärenz gegenüber entsprechenden Vorsorgemaßnahmen auf.(9) Dieser potentielle Bias darf in der Interpretation der Daten nicht vernachlässigt werden. Außerdem ist es zweifelhaft, ob Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung und entsprechend potentiell eingeschränkter Lebenserwartung tatsächlich von einer Screening-Koloskopie profitieren. Dies betrifft natürlich insbesondere die Patienten, die nicht für eine Lebertransplantation in Frage kommen. So ist bekannt, dass die Anzahl an benötigten Screening-Koloskopien um einen KRK-bedingten Todesfall zu verhindern bei ältere-

ren Patienten mit Komorbiditäten deutlich erhöht ist.(10, 11) Überträgt man diese Beobachtung auf Patienten mit fortgeschrittenen Lebererkrankungen, die ebenfalls eine erhöhte Morbidität aufweisen, wird der Nutzen eines intensiven Screeningprogramms in Frage gestellt. Diese kontroversen Fragen werden uns sicherlich auch in Zukunft weiter beschäftigen.

Ferner fanden Patienten mit Nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung (NAFLD) keinen Eingang in diese Metaanalyse, wobei sich die Hinweise verdichten, dass die NAFLD mit einer erhöhten Rate an adenomatösen Polypen aber auch fortgeschrittenen Koloneoplasien inklusive invasiver Karzinome assoziiert ist.(12, 13) In Anbetracht der epidemiologischen Bedeutung der NAFLD wäre eine eventuelle Intensivierung von KRK-Screening-Programmen bei diesen Patienten von großer Tragweite für das öffentliche Gesundheitswesen.

Zusammenfassend ist die hier vorgestellte Studie wichtig, unterstreicht sie doch nochmals, dass die PSC einen der gewichtigsten nicht-hereditären Risikofaktoren für ein KRK darstellt. Zudem zeigt sie, dass wahrscheinlich auch Patienten mit anderen chronischen Lebererkrankungen ein etwa zweifach erhöhtes Risiko gegenüber der Normalbevölkerung aufweisen. Dieses Risiko scheint auch nach einer Lebertransplantation zu persistieren, wodurch die Screening-Koloskopie zu einem wichtigen Baustein im Management von Lebertransplantierten wird. Grundlagenwissenschaftliche Anstrengungen sind notwendig, um die pathophysiologischen Zusammenhänge zwischen Lebererkrankungen und kolorektalen Neoplasien zu entschlüsseln. Aus klinischer Sicht bleibt es mit Spannung abzuwarten, ob die erhöhte KRK-Inzidenz bei Patienten mit Lebererkrankungen in den etablierten Vorsorgeprogrammen Berücksichtigung finden wird.

1. Komaki Y, Komaki F, Micic D, Ido A, Sakuraba A. Risk of colorectal cancer in chronic liver diseases: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2017;86:93-104 e105.
2. Brenner H, Schrotz-King P, Hollecsek B, Katalinic A, Hoffmeister M: Declining bowel cancer incidence and mortality in Germany—an analysis of time trends in the first ten years after the introduction of screening colonoscopy. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 101–6. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0101
3. Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, Young HS, Blackstone MO. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2002;56:48-54.
4. Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:639-645.

5. Jess T, Simonsen J, Jorgensen KT, Pedersen BV, Nielsen NM, Frisch M. Decreasing risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease over 30 years. *Gastroenterology* 2012;143:375-381 e371; quiz e313-374.
6. Collett D, Mumford L, Banner NR, Neuberger J, Watson C. Comparison of the incidence of malignancy in recipients of different types of organ: a UK Registry audit. *Am J Transplant* 2010;10:1889-1896.
7. Hanouneh IA, Macaron C, Lopez R, Zein NN, Lashner BA. Risk of colonic neoplasia after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:269-274.
8. Finkenstedt A, Graziadei IW, Oberaigner W, Hilbe W, Nachbaur K, Mark W, Margreiter R, Vogel W. Extensive surveillance promotes early diagnosis and improved survival of de novo malignancies in liver transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9:2355-2361.
9. Coups EJ, Manne SL, Meropol NJ, Weinberg DS. Multiple behavioral risk factors for colorectal cancer and colorectal cancer screening status. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:510-516.
10. Ko CW, Sonnenberg A. Comparing risks and benefits of colorectal cancer screening in elderly patients. *Gastroenterology* 2005;129:1163-1170.
11. Warren JL, Klabunde CN, Mariotto AB, Meekins A, Topor M, Brown ML, Ransohoff DF. Adverse events after outpatient colonoscopy in the Medicare population. *Ann Intern Med* 2009;150:849-857, W152.
12. Ahn JS, Sinn DH, Min YW, Hong SN, Kim HS, Jung SH, Gu S, Rhee PL, Paik SW, Son HJ, Gwak GY. Non-alcoholic fatty liver diseases and risk of colorectal neoplasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:345-353.
13. Hwang ST, Cho YK, Park JH, Kim HJ, Park DI, Sohn CI, Jeon WK, Kim BI, Won KH, Jin W. Relationship of non-alcoholic fatty liver disease to colorectal adenomatous polyps. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:562-567.