

Gastroenterologie 2013 · 8:504–509
DOI 10.1007/s11377-013-0789-8
Online publiziert: 13. Oktober 2013
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

M.F. Neurath

Medizinische Klinik 1, Gastroenterologie, Pneumologie, Endokrinologie,
Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

Redaktion

F. Schmitz, Hildesheim
J. F. Riemann, Ludwigshafen

Von der Entzündung zum Karzinom

Kolorektaler Schwelbrand einer chronisch aktiven Colitis ulcerosa

Bei der Colitis ulcerosa besteht ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Kolitis-assoziierten Kolonkarzinomen. Darmtumoren entstehen hierbei nicht nach der klassischen Adenom-Karzinom-Sequenz, sondern über flach wachsende intraepitheliale Neoplasien. Risikofaktoren für die Entstehung sind die Ausdehnung der Erkrankung (Pancolitis ulcerosa), die Dauer der Erkrankung sowie die primär sklerosierende Cholangitis. Daneben sind die Schubfrequenz der Erkrankung sowie eine chronische mukosale Entzündung Risikofaktoren, sodass der Schwelbrand einer chronischen Entzündung einen Trigger für das Tumorwachstum darstellt. Eine konsequente antiinflammatorische Therapie erscheint entscheidend, um das Auftreten von Neoplasien bei Colitis ulcerosa zu vermeiden.

Neben dem Morbus Crohn stellt die Colitis ulcerosa die wichtigste chronisch entzündliche Darmerkrankung dar [1]. Die Colitis ulcerosa ist durch schubweise verlaufende Entzündungsphasen gekennzeichnet, die klinisch zu Bauchschmerzen und blutigen Diarrhöen führen können. Ferner können extraintestinale Manifestationen auftreten, zu denen auch die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) als chronische Entzündungskrankheit der Gallenwege gehört. Zahlrei-

che Studien belegen, dass das Darmkrebsrisiko bei Colitis ulcerosa erhöht und die Entstehung von Darmkrebs als Komplikation der Erkrankung anzusehen ist. Unklar ist jedoch die exakte Höhe des Risikos, bei einer bekannten Colitis ulcerosa an einem Kolitis-assoziierten Kolonkarzinom (CaC) zu erkranken. Während ältere Studien ein CaC-Krankheitsrisiko von ca. 7% nach 20 Jahren Krankheitsdauer, von 7–14% nach 25 Jahren und von 30% nach 35 Jahren beobachteten, haben neuere Studien insbesondere aus Skandinavien ein deutlich geringeres Risiko nachgewiesen [2–6]. So zeigte die Studie von Jess et al. nur noch ein Risiko von 0,4% nach 10 Jahren und von 1,1–5,3% nach 20 Jahren; eine Fallserie des St. Mark's Hospitals fand eine kumulative Karzinomrate von 7,6% [7, 8]. Die Gründe für diese Unterschiede werden zurzeit intensiv diskutiert. Neben einem Selektionsbias der früheren Studien könnten die relativ hohen Kolektomieraten in einigen Ländern eine Rolle spielen. Ferner könnte die Geschlechterverteilung von Bedeutung sein, da eine neuere Studie ein signifikant höheres Risiko für Männer mit Colitis ulcerosa als für Frauen gezeigt hat [9]. Zudem könnte die heutzutage deutlich intensivere antiinflammatorische Therapie der Erkrankung das CaC-Risiko deutlich senken, da die Entzündung der Trigger des Tumorwachstums bei der Colitis ulcerosa zu sein scheint.

Risikofaktoren des Kolitis-assoziierten Kolonkarzinoms bei Colitis ulcerosa

Zahlreiche Studien der letzten Jahre haben Risikofaktoren für das CaC bei Colitis ulcerosa herausgearbeitet. Hierzu gehören neben der Ausdehnung der Erkrankung die Schwere der Erkrankung, das Vorhandensein einer primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) und die Krankheitsdauer [10]. So ist das Erkrankungsrisiko bei einer ausgedehnten Kolitis, einer Pancolitis ulcerosa und einer Pankolitis mit „backwash ileitis“ höher als bei Linksseitenkolitis, und das Risiko bei Linksseitenkolitis ist höher als bei Proctitis ulcerosa. Das Tumorrisiko bei Proctitis ulcerosa ist jedoch nicht eindeutig höher als bei Patienten ohne Colitis ulcerosa. Besteht neben der Colitis ulcerosa gleichzeitig eine PSC, ist das CaC-Risiko deutlich erhöht, wobei bei diesen Patienten insbesondere auch rechtsseitige Karzinome beobachtet worden sind [11, 12]. Als weiterer potenzieller Risikofaktor wurde eine positive Familienanamnese identifiziert. Ferner sind eine chronisch mukosale Entzündung, eine Pseudopolypenbildung nach rezidivierenden Entzündungen sowie die Schubfrequenz Risikofaktoren für das CaC, sodass die Entzündung ein zentraler Trigger des Tumorwachstums ist. Zudem korreliert der histologisch bestimmte Entzündungsgrad in Darmbiop-

Hier steht eine Anzeige.



Infobox 1 SURFACE-Empfehlungen zur Durchführung einer Chromoendoskopie bei der Colitis ulcerosa

Strict patient selection: Auswahl der Patienten nach DGVS-Leitlinie

Unmask the mucosal surface: gute Darmvorbereitung; ggf. Spülen/Mukolyse

Reduce peristaltic waves: ggf. Gabe von Spasmolytika

Full length staining of the colon: Färbung des gesamten Darms (Panchromoendoskopie)

Augmented detection with dyes: Einsatz von Indigokarmin oder Methylenblau

Crypt architecture analysis: Analyse des „pit patterns“ auf den gefundenen Läsionen

Endoscopic targeted biopsies: gezielte Biopsien statt Zufallsbiopsien

sien mit dem Tumorrisiko bei der Colitis ulcerosa [13].

Es ist daher zu vermuten, dass eine langfristige, endoskopisch nachgewiesene Abheilung der mukosalen Entzündung (Mukosaheilung) das Krebsrisiko bei der Erkrankung senkt, obwohl dies durch kontrollierte prospektive Studien bestätigt werden muss. Eine effektive antiinflammatorische Therapie der Colitis ulcerosa ist vermutlich jedoch von zentraler Bedeutung, um das Tumorwachstum bei dieser Erkrankung zu verhindern. Hierdurch wird der Schwellbrand einer chronisch aktiven Colitis ulcerosa unterdrückt und die Entzündungs-Tumor-Sequenz unterbrochen. In Übereinstimmung mit dieser Hypothese haben einige Studien einen chemoprophylaktischen Effekt von 5-ASA-haltigen Präparaten gezeigt, obwohl dies in einigen neueren Studien nicht beobachtet werden konnte. Bei Colitis ulcerosa mit gleichzeitiger PSC kann nach der DGVS-Leitlinie Ursodesoxycholsäure zur CaC-Prophylaxe eingesetzt werden [14]. Ferner zeigte eine kürzlich publizierte prospektive französische Studie einen protektiven Effekt von Thiopurinen (Azathioprin, 6-Mercaptopurin) auf die Tumorentstehung bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (Patienten mit >10 Jahre Krankheitsdauer, >50% der Kolonoberfläche betroffen; [15]).

Pathogenese und Tumorbologie

Das CaC bei der Colitis ulcerosa entsteht charakteristischerweise über Vorstufen, die sich von der klassischen Adenom-Karzinom-Sequenz beim sporadischen kolorektalen Karzinom unterscheiden. Hierbei treten intraepitheliale Neoplasien (IEN) als Krebsvorstufen auf, die in niedriggradige und hochgradige IEN unterteilt werden können. Aus makroskopisch normaler Schleimhaut können sich niedriggradige IEN bilden, die sich dann über hochgradige IEN zu CaC entwickeln. Allerdings wurden auch Fälle beschrieben, bei denen niedriggradige IEN scheinbar direkt in CaC übergegangen sind.

Bei der Endoskopie ist zudem auffallend, dass sich das Wachstum der IEN bei Colitis ulcerosa von dem von polypoiden Adenomen unterscheidet, da die IEN-Läsionen oftmals flach und teilweise auch multifokal auftreten. Die meisten IEN bei der Colitis ulcerosa findet man im Rektum und Sigabereich; es treten jedoch auch Läsionen im Colon transversum, Colon ascendens und Coecum auf, sodass im gesamten Kolon IEN entstehen können. Diese Beobachtung impliziert eine Feldkarzinogenese im Kolon, die durch die chronische mukosale Entzündung bei Colitis ulcerosa induziert wird.

Die makroskopischen Unterschiede im Tumorwachstum zwischen Vorläuferläsionen bei der Colitis ulcerosa und dem sporadischen Kolonkarzinom lassen wesentliche Unterschiede in der molekularen Pathogenese und Genetik dieser Läsionen vermuten. In der Tat haben Studien der letzten Jahre herausgearbeitet, dass sich genetische Veränderungen beim CaC in einem anderen Zeitverlauf als beim sporadischen kolorektalen Karzinom einstellen. So finden sich bei der Colitis ulcerosa chronische, epitheliale Reparaturmechanismen und eine Ansammlung von reaktiven Sauerstoffmetaboliten bereits vor der Entwicklung von makroskopisch sichtbaren IEN. Zudem sind vielfach bei der Colitis ulcerosa bereits bei niedriggradigen IEN Mutationen des p53-Tumorsuppressorgens zu beobachten, die sich erst relativ spät in der Adenom-Karzinom-Sequenz des sporadischen Kolonkarzinoms entwickeln. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass eine In-

aktivierung von p53 in Epithelzellen die Aggressivität von experimentellen Darmtumoren deutlich erhöht, die dann eine höhere Eindringtiefe in die Darmwand sowie Metastasen aufweisen [16]. Somit könnte die frühe p53-Mutation in der Pathogenese des CaC das meist aggressive Wachstum dieser Tumoren mit erklären, die oftmals früh lymphogen, hämatogen und per continuitatem metastasieren. Auch sind im Vergleich zum sporadischen kolorektalen Karzinom CaC-Tumore häufiger muzinöse Adenokarzinome und Siegelringzellkarzinome. Das Durchschnittsalter der CaC-Patienten ist zudem niedriger als beim sporadischen kolorektalen Karzinom, sodass diese relativ jungen Patienten mit Colitis ulcerosa ein erhöhtes Risiko haben, aggressive Kolonkarzinome zu entwickeln.

Neben p53-Mutationen sind Veränderungen der DNA-Reparaturgene in niedriggradigen IEN bei der Colitis ulcerosa beschrieben worden. Bei hochgradigen IEN treten zudem oftmals Mutationen des K-ras-Protoonkogens auf, die die Zellproliferation weiter beschleunigen. Ferner sind Aktivierungen der Transkriptionsfaktoren NF-κB und STAT3 nachzuweisen, die den programmierten Zelltod (Apoptose) der Epithelzellen hemmen, ihr Überleben begünstigen und Zellproliferation induzieren. In experimentellen Mausmodellen des CaC konnte die funktionelle Bedeutung dieser Transkriptionsfaktoren ebenfalls belegt werden. Hierbei führte eine Hemmung von NF-κB oder STAT3-Aktivierung in Epithelzellen zu einer deutlichen Suppression des Tumorstwachstums [17, 18, 19].

Im Gegensatz zu den Vorläuferläsionen beim sporadischen kolorektalen Karzinom treten APC-Mutationen beim CaC deutlich später auf, wenn sich bereits manifeste Karzinome entwickelt haben. Dagegen findet man bei beiden Tumorentitäten oftmals chromosomale Instabilitäten und Mikrosatelliteninstabilitäten sowie DNA-Hypermethylierung. Zusammenfassend ist die Tumorbologie beim CaC im Vergleich zum sporadischen kolorektalen Karzinom trotz einiger Gemeinsamkeiten deutlich unterschiedlich, was zum oftmals aggressiveren Verhalten der CaC beiträgt.

Immunologische Studien konnten zeigen, dass im CaC-Modell T-Lymphozyten das Wachstum von Tumoren bei ulzerierender Darmentzündung signifikant fördern [17]. Die T-Zellen werden offenbar durch Produkte der kommensalen Darmflora aktiviert [20]. Hierbei produzieren die T-Zellen Wachstumsfaktoren wie das Zytokin Interleukin-6, die direkt die Proliferation und das Wachstum von Darmtumoren induzieren. Eine Blockade der Interleukin-6-Signaltransduktion hemmt das Tumorstromawachstum, wodurch sich ein neuer Therapieansatz für Kolitis-assoziierte Neoplasien ergibt. Diese Befunde belegen eine zentrale Verbindung zwischen aktivierten T-Zellen bei Darmentzündung und dem Tumorstromawachstum und machen verständlich, wie eine chronische Darmentzündung das Tumorstromawachstum auf molekularer Ebene fördert. Auch andere Zellen im Tumorstroma produzieren Wachstumsfaktoren beim CaC. So konnte beispielsweise kürzlich gezeigt werden, dass Tumor-assoziierte Fibroblasten beim CaC-Modell, aber nicht im Modell des sporadischen kolorektalen Karzinoms den Mediator Epiregulin produzieren und hierdurch Tumorstromawachstum induzieren. Ähnliche Befunde wurden bei Patienten mit Colitis ulcerosa erhoben [21]. Es scheint daher spezifische Wachstumsfaktoren für das CaC zu geben, die die besonderen Eigenschaften und das Wachstumsverhalten der Kolitis-assoziierten Neoplasien erklären.

Endoskopische Detektion des Kolitis-assoziierten Kolonkarzinoms

Risikopatienten mit Colitis ulcerosa bedürfen einer regelmäßigen endoskopischen Überwachung. Die aktuelle Leitlinie der DGVS [14] empfiehlt hierzu eine Kontrollkoloskopie zur Einordnung des Befallsmusters nach 8 Jahren Krankheitsdauer. Bei ausgedehnter Colitis sollen dann ab dem 8. Jahr, bei Linksseitenkolitis ab dem 15. Jahr nach Erstmanifestation Überwachungskoloskopien 1- bis 2-mal jährlich erfolgen.

Das flache Tumorstromawachstum der IEN stellt für den Endoskopiker eine große Herausforderung dar, da sich diese Veränderungen oftmals der Darstellung in

der konventionellen Weißlichtendoskopie entziehen. Die Leitlinie empfiehlt daher neben der gezielten Biopsie auffälliger Läsionen die Durchführung von mindestens 4 Zufallsbiopsien alle 10 cm. Dies führt dazu, dass man pro Überwachungskoloskopie bei der Colitis ulcerosa ca. 40 bis 50 Biopsien benötigt, was in der Regel außerhalb von Studien nur schwer praktikabel ist. Es wurde daher intensiv nach Alternativen zur Weißlichtendoskopie gesucht. Während die Studien zu Filtertechniken und virtuellen Färbetechniken bisher eher enttäuschende Ergebnisse geliefert haben, konnte eine wesentliche Verbesserung mit der Chromoendoskopie mittels Indigokarmin oder Methylenblau erreicht werden. Hierbei führen diese blauen Farbstoffe nach Aufsprühen auf die Darmschleimhaut zu einer spezifischen Anfärbung flacher Läsionen bei der Colitis ulcerosa. Mehrere große prospektiv randomisierte Studien haben den Nachweis erbracht, dass eine Chromoendoskopie mit gezielten Biopsien zu einer ca. 4-fach höheren IEN-Detektionsrate als die Weißlichtendoskopie mit Zufallsbiopsien führt [22, 23]. Zudem können durch diese Technik Biopsien gespart werden, da keine IEN außerhalb von makroskopisch angefärbten Läsionen gefunden wurden. Diese wichtige Innovation hat dazu geführt, dass in der aktuellen DGVS-Leitlinie die Chromoendoskopie mit gezielten Biopsien als Alternative zur Weißlichtendoskopie mit Zufallsbiopsien aufgeführt ist. Die Durchführung der Chromoendoskopie ist in **Info-box 1** dargestellt. Insbesondere eine gute Darmvorbereitung ist hierfür essenziell, ebenso wie eine angemessene Dosierung der Farbstoffe. So wird beispielsweise Methylenblau im Kolon in einer Konzentration von nur 0,1% eingesetzt, da es sonst zu einer massiven unspezifischen Blaufärbung des Darmes kommt. Dies unterscheidet sich deutlich von der üblichen Konzentration im oberen Gastrointestinaltrakt (0,5–1%).

Konsequenzen aus den pathologischen Befunden und Entscheidung zur Kolektomie

Die Analyse der bei der Überwachungskoloskopie gewonnenen Darmbiopsien

Gastroenterologie 2013 · 8:504–509
DOI 10.1007/s11377-013-0789-8
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

M.F. Neurath

Von der Entzündung zum Karzinom. Kolorektaler Schwelbrand einer chronisch aktiven Colitis ulcerosa

Zusammenfassung

Das Risiko für Kolitis-assoziierte Neoplasien und Darmkrebs ist bei Patienten mit Colitis ulcerosa erhöht. Hierbei ist offenbar die mukosale Entzündung der Schrittmacher der Karzinogenese und steuert das Tumorstromawachstum. Die Neoplasien unterscheiden sich genetisch und molekular von sporadischen Neoplasien. Kolitisneoplasien wachsen oft flach im Schleimhautniveau und multifokal. Spezielle endoskopische Techniken wie die Chromoendoskopie verbessern die Detektion dieser flachen Läsionen. Eine effektive antiinflammatorische Therapie der Colitis ulcerosa kann wahrscheinlich das Krebsrisiko senken.

Schlüsselwörter

Neoplasien · Darmkrebs · Karzinogenese · Mukosale Entzündung · Chromoendoskopie

From inflammation to cancer. A colorectal smoldering fire of chronic, active ulcerative colitis

Abstract

The risk for colitis-associated neoplasias and colorectal cancer is significantly increased in patients with ulcerative colitis. Studies in recent years have highlighted that mucosal inflammation is the key trigger of tumor development and growth. However, neoplasias demonstrate genetic and molecular differences as compared to sporadic neoplasias. In particular, colitis-associated neoplasias grow flat and are frequently multifocal. Endoscopic techniques such as chromoendoscopy markedly improve the detection of such flat neoplasias. An effective anti-inflammatory therapy of ulcerative colitis is likely to reduce the risk for development of colitis-associated neoplasias.

Keywords

Neoplasms · Colorectal cancer · Carcinogenesis · Mucosal inflammation · Chromoendoscopy

Keine IEN	Fragliche IEN	Niedriggradige IEN	Hochgradige IEN Karzinom
Weitere Überwachungs-koloskopien jährlich	Endoskopische Kontrolle (3 Mo.)	Proktokolektomie (rel. Indikation) oder endoskopische Kontrolle (3 Mo.)	Operation Proktokolektomie

Abb. 1 ▲ Vorgehen beim Nachweis von intraepithelialen Neoplasien (IEN) bei der Colitis ulcerosa. Mo. Monate

durch den Pathologen ist für die weitere Therapieempfehlung entscheidend (▣ Abb. 1). Wichtig ist, dass die Biopsien in einem möglichst entzündungsfreien Darm gewonnen werden, da sonst leicht falsch positive Befunde bezüglich des Vorhandenseins von IEN erhoben werden können. Werden durch den Pathologen keine IENs nachgewiesen, kann die weitere Überwachungsstrategie des Patienten nach DGVS-Leitlinie in jährlichen Abständen erfolgen. Dagegen wird beim Nachweis einer IEN eine unabhängige Zweitbeurteilung durch einen weiteren Pathologen empfohlen. Dies erscheint wichtig, da die κ -Werte für das Übereinstimmen pathologischer IEN-Befunde bei Colitis ulcerosa relativ gering sind und das Vorhandensein von IEN für das weitere Management des Patienten unter Umständen gravierende Konsequenzen (inklusive Proktokolektomie) hat. Liegt dagegen nur eine fragliche IEN vor, wird eine kurzfristige endoskopische Kontrolle mit erneuten Biopsien ggf. nach Intensivierung der antiinflammatorischen Therapie innerhalb von 3 Monaten gefordert. Wird dagegen eine eindeutige hochgradige IEN oder sogar ein CaC diagnostiziert, besteht eine Indikation zur Durchführung einer Proktokolektomie. Beim Nachweis einer „adenoma-like mass“ (ALM) wird eine endoskopische oder operative Entfernung der Läsion empfohlen, sofern sich im übrigen Kolon keine IEN nachweisen lassen.

Umstritten ist das Vorgehen bei niedriggradigen IEN bei Colitis ulcerosa. Während einige Studien ein relativ hohes Entartungsrisiko vermuten lassen, fanden andere Studien kein derart deutlich erhöhtes Risiko [24–27]. Einige Studien haben niedriggradige IEN auch als

potenzielle Indikatorläsionen für synchrone Karzinome identifiziert und eine relativ hohe Karzinomhäufigkeit in Operationspräparaten gefunden, wenn eine Kolektomie aufgrund einer niedriggradigen IEN bei Colitis ulcerosa erfolgte; die Datenlage ist jedoch auch hier nicht eindeutig [28]. Die Leitlinien empfehlen daher nach Aufklärung des Patienten eine Proktokolektomie (relative Operationsindikation) oder alternativ eine endoskopisch biopsische Kontrolle innerhalb von 3 Monaten mit nachfolgender engmaschiger Überwachung des Patienten.

» Beim Nachweis einer intraepithelialen Neoplasie wird eine Zweitbeurteilung empfohlen

Weitere Punkte können in die Diskussion zwischen Gastroenterologen, Chirurgen und Patienten bezüglich des weiteren Vorgehens einfließen, inklusive Alter des Patienten, Begleiterkrankungen, Entzündungsaktivität der Erkrankung im Zeitverlauf und die weitere Familien- und Berufsplanung. Auch hat eine kürzlich erschienene Studie beobachtet, dass distale, niedriggradige IEN häufiger eine Progression zu hochgradigen IEN oder CaC zeigen als proximale IEN-Läsionen im Kolon bei Colitis ulcerosa [29], sodass erste Patienten möglicherweise eher operiert werden sollten. Auch zeigte eine weitere neuere Studie, dass die Entartungswahrscheinlichkeit für niedriggradige IEN bei Colitis ulcerosa erhöht ist, wenn der Patient gleichzeitig eine PSC hat [30]. In jedem Fall sollte jedoch eine enge interdisziplinäre Abstimmung erfolgen, um das bestmögliche Vorgehen für den einzelnen Patienten zu besprechen.

Fazit für die Praxis

- Bei Colitis ulcerosa ist das Risiko für das Kolitis-assoziierte Kolonkarzinom erhöht. Die Tumoren wachsen oft flach im Schleimhautniveau und multifokal.
- Kolitis-assoziierte Neoplasien weisen eine unterschiedliche Tumorbiologie zu sporadischen Neoplasien auf und neigen zu früher Metastasierung.
- Die endoskopische Überwachung von Risikopatienten ist wichtig, um Neoplasien bei Colitis ulcerosa frühzeitig zu entdecken. Hierbei hat in den letzten Jahren insbesondere die Chromoendoskopie mit gezielten Biopsien zu einer wesentlich verbesserten Detektionsrate geführt.
- Bei Verdacht auf IEN in der Biopsie sollte eine pathologische Zweitmeinung eingeholt werden. Der Nachweis von hochgradigen IEN oder eines Karzinoms sind Indikationen zur Durchführung einer Proktokolektomie. Das Vorgehen bei niedriggradigen IEN ist umstritten und bedarf einer engen Abstimmung von Gastroenterologen, Chirurgen und Pathologen sowie einer ausführlichen Befundbesprechung mit dem Patienten.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. M.F. Neurath
 Medizinische Klinik 1, Gastroenterologie, Pneumologie, Endokrinologie, Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg
 Ulmenweg 18, 91054 Erlangen
 markus.neurath@uk-erlangen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M.F. Neurath hat Beratertätigkeiten für die Firmen Pentax, 4SC, Abbott/Abbvie, MSD und Guliani durchgeführt.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Danese S, Fiocchi C (2011) Ulcerative colitis. *N Engl J Med* 365:1713–1725
- Eaden J (2004) Review article: colorectal carcinoma and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 20(Suppl 4):24–30
- Gyde SN, Prior P, Allan RN et al (1988) Colorectal cancer in ulcerative colitis: a cohort study of primary referrals from three centres. *Gut* 29:206–217
- Porschen R, Strohmeyer G (1992) Risk of colorectal cancer in ulcerative colitis – monitoring strategies and identification of risk patients. *Z Gastroenterol* 30:585–593
- Brostrom O, Lofberg R, Nordenvall B et al (1987) The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis. An epidemiologic study. *Scand J Gastroenterol* 22:1193–1199
- Soderlund S, Brandt L, Lapidus A et al (2009) Decreasing time-trends of colorectal cancer in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 136:1561–1567, quiz 1818–1819
- Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L (2012) Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 10:639–645
- Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH et al (2006) Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 130:1030–1038
- Soderlund S, Granath F, Brostrom O et al (2010) Inflammatory bowel disease confers a lower risk of colorectal cancer to females than to males. *Gastroenterology* 138:1697–1703
- Rogler G (2013) Chronic ulcerative colitis and colorectal cancer. *Cancer Lett*
- Claessen MM, Lutgens MW, Buuren HR van et al (2009) More right-sided IBD-associated colorectal cancer in patients with primary sclerosing cholangitis. *Inflamm Bowel Dis* 15:1331–1336
- Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA et al (2002) Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 56:48–54
- Gupta RB, Harpaz N, Itzkowitz S et al (2007) Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a cohort study. *Gastroenterology* 133:1099–1105, quiz 1340–1341
- Dignass A, Preiss JC, Aust DE et al (2011) Updated German guideline on diagnosis and treatment of ulcerative colitis, 2011. *Z Gastroenterol* 49:1276–1341
- Beaugerie L, Svrcek M, Seksik P et al (2013) Risk of colorectal high-grade dysplasia and cancer in a prospective observational cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 145:166–175
- Schwitalla S, Ziegler PK, Horst D et al (2013) Loss of p53 in enterocytes generates an inflammatory microenvironment enabling invasion and lymph node metastasis of carcinogen-induced colorectal tumors. *Cancer Cell* 23:93–106
- Becker C, Fantini MC, Schramm C et al (2004) TGF-beta suppresses tumor progression in colon cancer by inhibition of IL-6 trans-signaling. *Immunity* 21:491–501
- Griwnnikov S, Karin E, Terzic J et al (2009) IL-6 and Stat3 are required for survival of intestinal epithelial cells and development of colitis-associated cancer. *Cancer Cell* 15:103–113
- Griwnnikov SI, Greten FR, Karin M (2010) Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 140:883–899
- Arthur JC, Perez-Chanona E, Muhlbauer M et al (2012) Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota. *Science* 338:120–123
- Neufert C, Becker C, Tureci O et al (2013) Tumor fibroblast-derived epiregulin promotes growth of colitis-associated neoplasms through ERK. *J Clin Invest* 123:1428–1443
- Kiesslich R, Fritsch J, Holtmann M et al (2003) Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 124:880–888
- Neurath MF, Kiesslich R (2009) Is chromoendoscopy the new standard for cancer surveillance in patients with ulcerative colitis? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 6:134–135
- Thomas T, Abrams KA, Robinson RJ et al (2007) Meta-analysis: cancer risk of low-grade dysplasia in chronic ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 25:657–668
- Ullman T, Croog V, Harpaz N et al (2003) Progression of flat low-grade dysplasia to advanced neoplasia in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 125:1311–1319
- Lim CH, Dixon MF, Vail A et al (2003) Ten year follow up of ulcerative colitis patients with and without low grade dysplasia. *Gut* 52:1127–1132
- Bernstein CN (2006) Natural history and management of flat and polypoid dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 35:573–579
- Kiran RP, Ahmed Ali U, Nisar PJ et al (2013) Risk and location of cancer in patients with preoperative colitis-associated dysplasia undergoing proctocolectomy. *Ann Surg*
- Goldstone R, Itzkowitz S, Harpaz N et al (2011) Progression of low-grade dysplasia in ulcerative colitis: effect of colonic location. *Gastrointest Endosc* 74:1087–1093
- Venkatesh PG, Jegadeesan R, Gutierrez NG et al (2013) Natural history of low grade dysplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*



Kommentieren Sie diesen Beitrag auf springermedizin.de

► Geben Sie hierzu den Beitragstitel in die Suche ein und nutzen Sie anschließend die Kommentarfunktion am Beitragsende.

Alter, Arbeit, Gesundheit und Erwerbsteilhabe

Das steigende Alter der Erwerbsbevölkerung stellt die Arbeitsmarktakteure vor die unterschiedlichsten Herausforderungen. Eine zentrale Rolle spielt dabei auch die Gesundheitsförderung im betrieblichen und privaten Umfeld.

Die Ausgabe 03/2013 der Zeitschrift



Bundesgesundheitsblatt stellt in seinem Schwerpunkt „Alter, Arbeit, Gesundheit und Erwerbsteilhabe“ eine umfassende Bestandsaufnahme dar. Unter anderem werden die folgenden Themen behandelt:

■ Perspektiven von Alter, Arbeit, Gesundheit und Erwerbsteilhabe in Deutschland

■ Selbstberichteter allgemeiner Gesundheitszustand nach Beruf und Alter in der Erwerbsbevölkerung

■ Alter, Berufsgruppen und psychisches Wohlbefinden

■ Arbeitsunfähigkeit durch häufige Muskel-Skelett- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen

■ Chronisch Kranke im Erwerbsleben

■ Risiken für eine Erwerbsminderung bei unterschiedlichen Berufsgruppen

■ Demografie und Fachkräftemangel

Bestellen Sie diese Ausgabe zum Preis von EUR 15,00 zzgl. Versandkosten bei:

Springer Customer Service Center GmbH
Kundenservice Zeitschriften

Haberstr. 7

69126 Heidelberg

Tel.: +49 6221-345-4303

Fax: +49 6221-345-4229

leserservice@springer.com

Suchen Sie noch mehr zum Thema?

Mit e.Med, dem Online-Paket von Springer Medizin, können Sie schnell und komfortabel in über 500 medizinischen Fachzeitschriften recherchieren.

Weitere Infos unter

springermedizin.de/eMed