

Highlights 2018

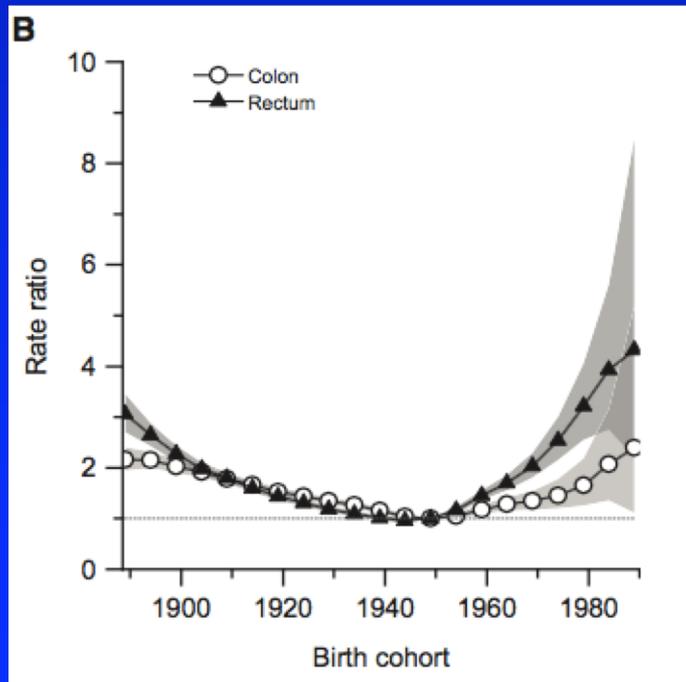
Kolorektales Karzinom (CRC) Funktionsstörungen

Peter Bauerfeind
Triemlispital Zürich

Colonkarzinom-Screening: ab wann? bis wann?

Neue Empfehlungen USA

Siegel et al. JNCI J Natl Cancer Inst
(2017) 109(8): djw322



American Cancer Society:

Screeningalter: 45-75

76-85 individuelle Entscheidung

U.S. Multi-Society Task Force
of Colorectal Cancer (MSTF):

50-individuelle Entscheidung (stop 85)

Afro-Amerikaner: ab 45

falls noch nie Screening: erstmals bis 85

Welcher Stuhltest ?

Fecal immunochemical Test (FIT)

Neue Studien 2017/18:

Katsoila et al. JAMA Intern Med. 2017;177(8):1110-1118.doi:10.1001/jamainternmed.2017.2309

Gies et al. Gastroenterology 2018;154:93–104

Passamonti B, Malaspina M, Fraser CG, et al. Gut 2018;67:485–496.

Grobbee EJ, van der Vlugt M, van Vuuren AJ, et al. Gut 2017;66:1975–1982.

Ergebnisse:

1. Es gibt Unterschiede, z.T sehr gross
2. OC-Sensor ist am besten validiert
3. Andere Tests haben aber aufgeholt und vergleichbar

Offene Fragen:

1. Welcher Test ?
2. Welches Intervall? 1 Jahr? 2 Jahre?
3. Wie viele Tests pro mal?
4. Qualitativer oder quantitativer Test ? Cut-off ?

Fecal immunochemical Test (FIT): Antworten aus den USA

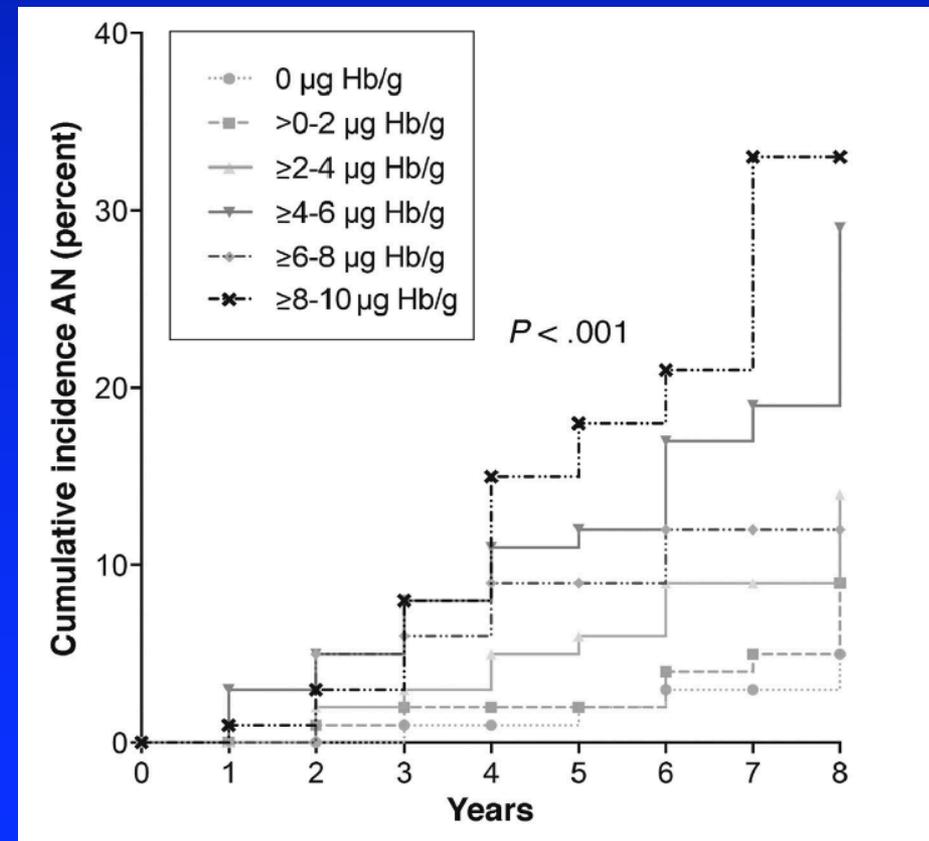
U.S. Multi-Society Task Force of Colorectal Cancer (MSTF)
Robertson...Rex et al. GI Endoscopy 2017 , 85:1

Welches Intervall:	1 Jahr
Wieviele Tests pro mal:	1 Test
Qualitativer oder quantitiver Test:	Quantitativer Test
Cut-off:	20 ug/g
Anticoagulation stoppen:	Nein

Fecal immunochemical Test (FIT): Häufigkeit von «Advanced» Adenomen nach negativen FIT Test

Groddee et al. Gastroenterology 2017;153:1251–1259 (NL)

7663 Personen
Mindestens ein negativer FIT Test
Negativ = < 10 mg Hb/ g feces
Follow-up: 4.7 yrs (2.0–6.1)



Wirksamkeit der Screening Koloskopie: Case-control Studie (USA)

Doubeni et al. GUT 2018; 67:291-298

1747 Patienten mit CRC

3460 Kontrollen

67% Reduktion CRC

65% Reduktion rechtsseitiges Kolon

75% Reduktion linksseitiges Kolon

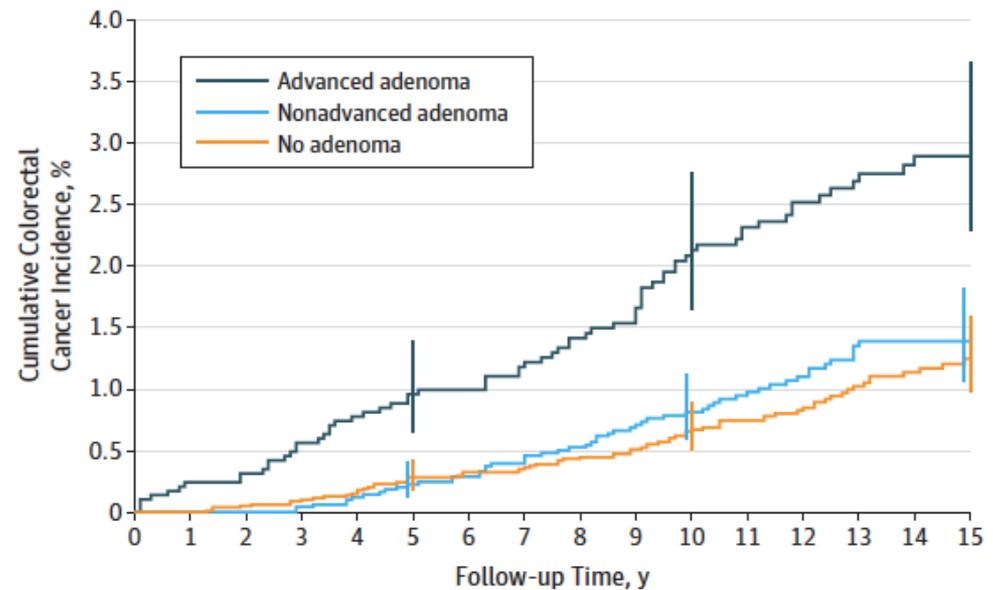
CRC Risiko nach Screening Sigmoidoscopy

Click et al. JAMA 2018, 319:2021 (USA)

Multicenter, prospective cohort study (PLCO)
Sigmoidoscopy (FSG) beginning in 1993
follow-up for CRC incidence to 2013

154 900 Personen
55 to 74 years

15 935 colonoscopy



No. at risk

Advanced adenoma	2882	2836	2756	2656	2480	2187	1812	1294
Nonadvanced adenoma	5068	4993	4879	4696	4393	3753	2949	2082
No adenoma	7985	7898	7730	7445	6955	5734	4294	2964

Darmvorbereitung

Restellini...Barkum Endoscopy 2018, 50:159 (Genf, Canada)

Meta-Analyse: 77 Studien

Besseres Akzeptanz bei low-dose PEG+Adjuvant vs. PEG (OR 3.22)
bei gleich guter Vorbereitung (OR 0.95)

Besseres Vorbereitung bei Verwendung Adjuvant (OR 1.23)
bei weniger guter Akzeptanz (OR 1.4)

Split Dose besser, auch bei Verwendung von Adjuvans

Besseres Vorbereitung bei Verwendung Antischaum
(nur 2 Studien)

Endocuff



Triantafyllou, Endoscopy 2017,49:1051: Tandem-Studie, 200 Patienten (Athen,Rom,Porto)

Kleinere Adenom-Missrate mit Endocuff

Battacharyya, Endoscopy 2017,49:1043:Randomisierte-Studie, 534 FOBT pos Patienten

Kein Vorteil von Endocuff bei der ADR

Meta-Analysen: Williet, Endoscopy 2018, <https://doi.org/10.1055/a-0577-3500>
Triantafyllou, Endoscopy 2018, 50(04): S17

Bessere ADR mit Endocuff (41.3% vs. 34.2)
v.a. - bei niedriger ADR
- weniger erfahrenen Untersuchern
- kleinen Polypen

Darmvorbereitung mit Antischaum

Bai et al. Endoscopy 2018, 50:128: (6 Zentren in China)

583 Patienten: PEG vs. PEG + Simethicone:

Bessere ADR (21% vs. 14.3% AADR: 9% vs. 7%)

Bessere Vorbereitungsqualität

Weniger Geblähtheit

Zhang et al. Endoscopy 2018, 50:412-22 (7 Zentren in China)

579 Patienten: 2l PEG vs. 2l PEG + Simethicone (30ml/1200mg):

Bessere ADR rechts (17% vs. 10%)

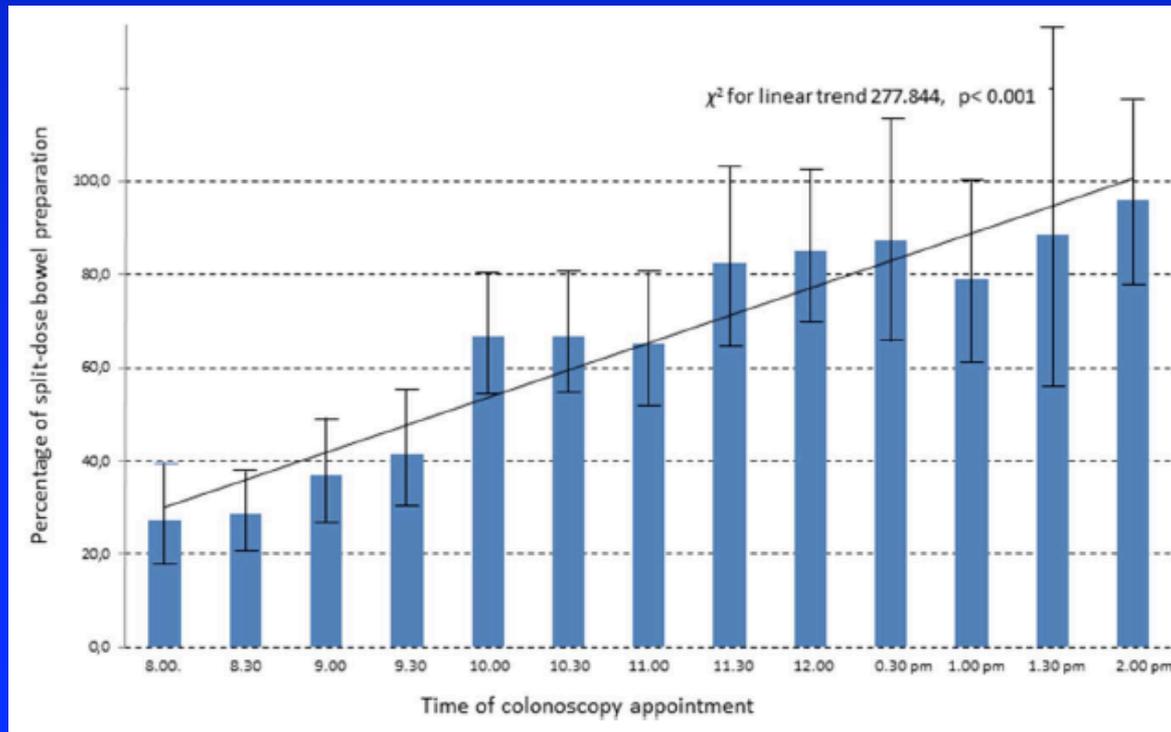
Bessere Vorbereitungsqualität

Weniger Blasenbildung

Split-Dose Vorbereitung

Radaelli et al. GUT 2017;66:1428 (Italien)

1447 Patienten können wählen: 4 L PEG einmalig vs. 4L PEG Split Dose



Polypektomie mit der kalten Schlinge: Risiko von Restpolyp

Maruoka et al. Endoscopy 2018, 50:693-700 (Japan)

126 Adenome in 39 Patienten:

111 Adenome	→	102 Narben wurden identifiziert
4.2 mm		↓
36 (32.4%) waren R0		Biopsie: 1 Rest-Adenom

d.h. R0 im Resektat ist nicht gleich R0 klinisch

T1 CRC: ***Rezidivrate bei positiven Rändern***

Shin et al. Endoscopy 2018, 50:241-247 (JAPAN)

265 Patienten mit T1 CRC und positiven Rändern
Endoskopisch VOLLSTÄNDIGE Resektion

213 Operation

52 Keine Operation

	Rest-Tumor
OP	13/213 (6.1%)
Keine OP	4/52 (7.7%)

Polypektomie mit der kalten Schlinge: Bis zu welcher Grösse ?

Pastergiou et al. Endoscopy 2017, 49: 403-411 (Griechenland):

Polypen 6-11 mm: Cold-Snare EMR (mit Unterspritzen) = EMR

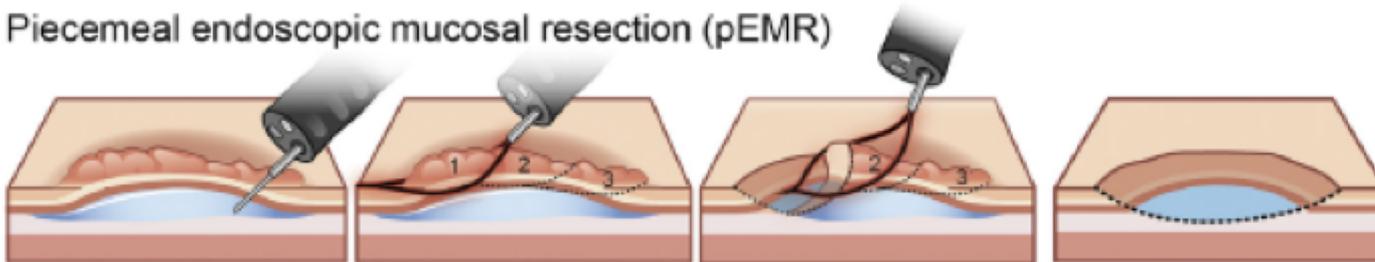
Tate et al. Endoscopy 2018, 50: 248-252 (Australien):

41 sessile serratierte Polypen 10-35 mm:
Cold-Snare EMR (ohne Unterspritzen)

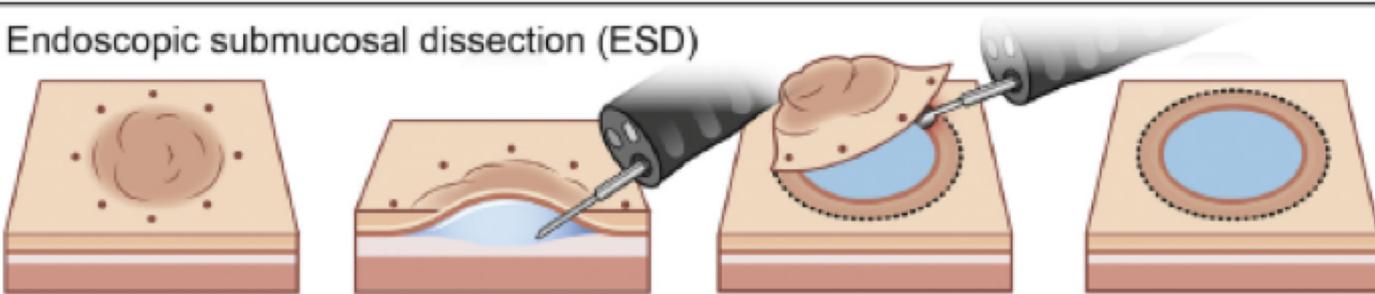
Keine Perforation und keine Blutung

ESD oder nicht ESD?

Piecemeal endoscopic mucosal resection (pEMR)



Endoscopic submucosal dissection (ESD)



EMR:

Geht schneller
Seltener Perforationen

ESD:

En-bloc Resektion
Eindeutige pathologische Beurteilung
Weniger Rezidive (1-2%)

↓
Wichtig nur bei CRC mit:
weniger als 1000 µm, L0,V0,G2

ESD oder nicht ESD?

Meta-Analyse

Fuccio, ...Rösch, Rex et al. GUT 2018 67:1464

51 Studien

11260 ESD Läsionen

8% sm1 Karzinome

84% R0 Resektionsrate

5.1 % Perforationen

1 % Operationen wegen Komplikationen

Fazit der Autoren: Lohnt sich die ESD im Colon wirklich ?

T1 CRC: OP nach endoskopischer Resektion?

Guidelines: > G2, L1, V1, tumor budding, >1000um -> Operation

Aber: nur 8-16% haben LK Metastasen !

Katsuro et al. Endoscopy 2018,50:230-240 (Japan)

690 Patienten mit T1 CRC:

590 Patienten zur Entwicklung „artificial intelligence“

100 Patienten zur Validierung

Vergleich:	art. Intelligence	NCCN	ESMO	JSCCR
Unnötige OP	77%	85%	91%	91%
Verpasste LN	0	0	0	0

T1 gestieltes CRC: OP nach endoskopischer Resektion?

Guidelines: > G2, L1, V1, Haggitt >2 → Operation

Aber: Sehr wenige Daten, keine Follow up !

Backes et al. Gastroenterol 2018, 154:1647

708 Patienten mit gestieltem T1 Karzinom, follow-up 21 Monate

34 Patienten mit initial entdeckten Metastasen (5%)

111 Kontrollen

Rechenmodell mit der Frage:

Welcher T1 Karzinom Patient wird Metastasen bekommen?

T1 gestieltes CRC: OP nach endoskopischer Resektion?

Guidelines: > G2, L1, V1, Haggitt >2 → Operation

Aber: Sehr wenige Daten, keine Follow up !

[Backes et al. Gastroenterol 2018, 154:1647](#)

				
	AUC	Low-risk T1 CRC	High-risk T1 CRC	Missed metastasis
Conventional model 1 (ASGE/ESGE)	0.67	43%	57%	1.3%
Conventional model 2 (JSCCR)	0.64	35%	65%	1.2%
Our new model	0.83	68%	32%	1.3%

Endoskopische Resektion von malignen (T1) Adenomen: Ist das ein Risiko hinsichtlich Metastasen?

Overwater A, Kessels K, Elias SG, et al. Gut 2018;67:284–290.

602 Patienten: 263 primäre Operation
339 sekundäre Operation,
d.h. nach endoskopischer Entfernung des Adenom

	Primäre OP:	sekundäre OP:
Lymphknoten	10/263 (3.8%)	8/339 (2.3%)

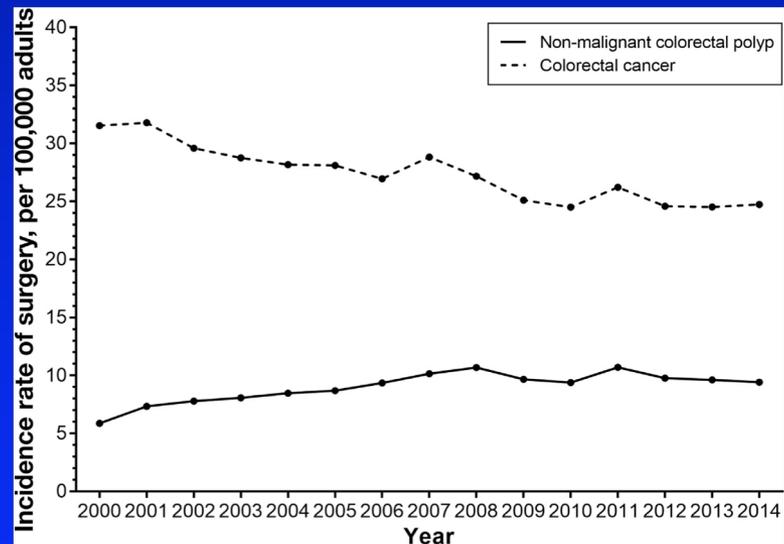
5.6% Lokalrezidive:

Kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen

Chirurgische Therapie für benigne Polypen

Ansteigende Häufigkeit:

Perry et al. Gastroenterology 2018, 154:1352-1360(USA)



Morbidität und Mortalität:

Perry et al. Gastroint Endoscopy 2018, 87:243 (USA)

12'732 Patienten: Mortalität: 7%
Re-Hospitalisation: 3.6%
Colostomie: 1.8%
Ileostomie: 4%

Genetisch bedingte CRC:

Es gibt mehr als Lynchsyndrom und FAP

Bisher: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM
STK11

APC, MUTHY, PTEN, SMAD4, BMPR1A, TP53

Neu (Moderate/uncertain Penetrance):

ATM, AXIN2, CDH1, CHEK2, GALNT1, GREM1, MSH3, NTHL1,
POLE, POLD1

Bellido et al. Gastroenterol 2018, 154:181

2018: **BRF1 Mutation**

RNA Polymerase Transkriptions Complex

1.4% der hereditären CRC

Familiäre Häufung, Junger Pat. → GENETIK / GENETISCHE BERATUNG

Genetisch bedingte CRC: Häufigkeit bei jungen CRC Patienten

Stoffel et al. Gastroenterology 2018;154:897–905 (USA)

430 Patienten (<50 Jahre) mit CRC cases:

315 Germline sequencing (multigene panel tests)

56 Lynch syndrome (25 MSH2, 24 MLH1, 5 MSH6, 2 PMS2)

10 familial adenomatous polyposis

13 Andere Mutationen (8 MUTYH, 2 SMAD4, 1 BRCA1, 1 TP53, 1CHEK2)

Nur 51% Patienten mit Mutation hatten erstgradig Verwandten mit CRC !

Patient/in mit CRC unter 50 Jahren → GENETIK / GENETISCHE
BERATUNG

Shaik et al. JAMA Oncol. doi:10.1001/jamaoncol.2017.3580 (USA)

Nur 43% der Patienten mit CRC unter 50 J werden korrekt genetisch getestet

Nachkontrollen nach Polypektomie: Wie werden die Guidelines eingehalten?

Gessl et al. Endoscopy 2018; 50:119 (Österreich)

Low Risk Polypen:

zu kurzes Intervall in 50-60% (80% bei Chirurgen)
zu langes Intervall NIE

Intermediate Risk Polypen:

zu kurzes Intervall in 41-35% (60% bei Chirurgen)
zu langes Intervall in 5-12% (15-8% bei Chirurgen)

High Risk Polypen:

zu langes Intervall in 16-30% (15-8% bei Chirurgen)

Serratierte Adenome

- Häufigkeit ?
 - Nachkontrollen ?
 - Risiko für kolorektales Karzinom ?
- TSA
 - SSA
 - Hyplastischer Polyp
 - SPS Serrated Polyposis Syndrome
 - Multiple SSA + Adenome

Serratierte Adenome: Häufigkeit in Screening Kohorten

IJspeert et al. Gut 2017; 66: 1225

Kohorten: NL 1426, Sp 6091, Po 12361, I 17623, UK 205949

SP: 15.1% - 27.2% (median 19.5%)

FOBT-based screening cohorts: 15.1% - 19.5%

primary colonoscopy cohorts: 26.6% - 27.2%

«**clinically relevant SP**» (>1 cm): 2.1% - 7.9% (median 4.6%)

FOBT-based screening cohorts: 2.1% - 7.9% (NNS 13–48)

Primary colonoscopy cohort (Dutch cohort): 4.3% (NNS 24)

SSP: 2.2% - 4.8% (median 3.3%)

FOBT-based screening cohorts: 3.2% - 3.3%

Primary colonoscopy cohorts: 2.2% - 4.8%

SSP mit dysplasia: 0.2% - 1.5% (median 0.4%)

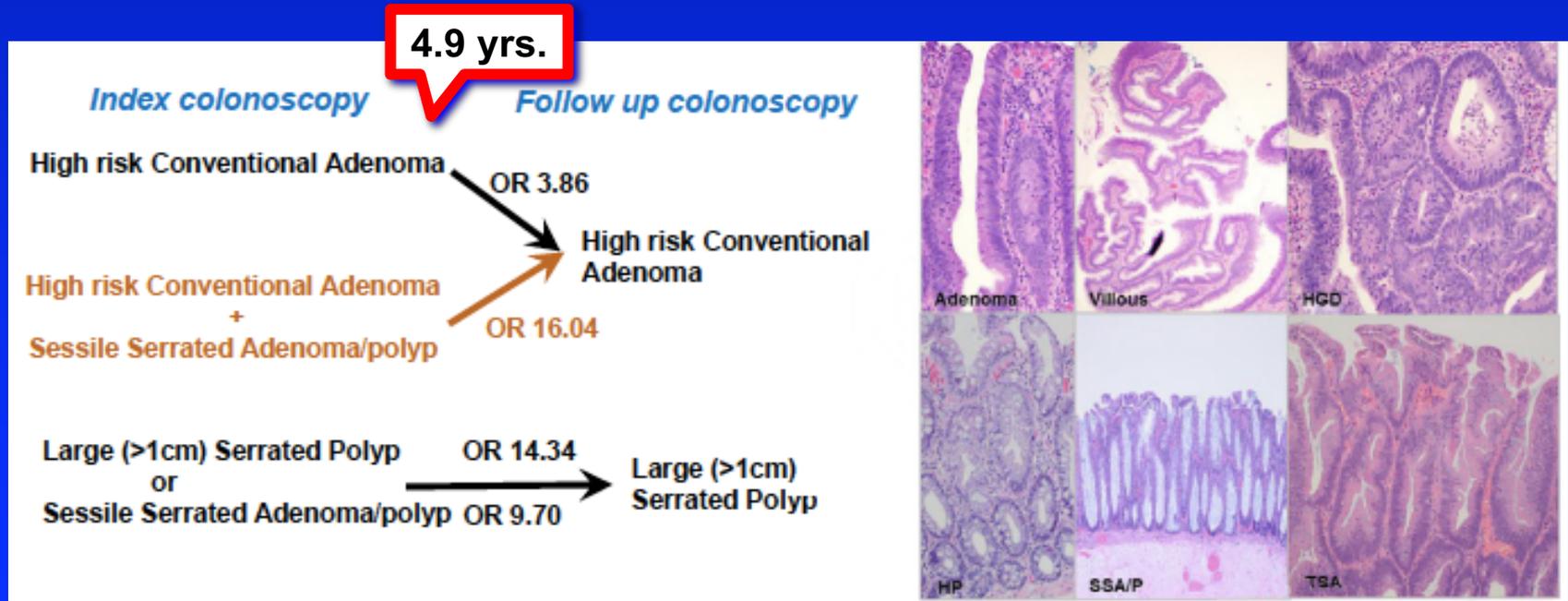
TSA: 0.1% - 0.8% (median 0.1%)

< 5%

Serratierte Adenome und CRC Risiko

Serratierte Adenome erhöhen das Risiko auf CRC: OR 1.67- 4.76

Anderson et al. Gastroenterology 2018;154:117–127 (USA): 5433 Personen



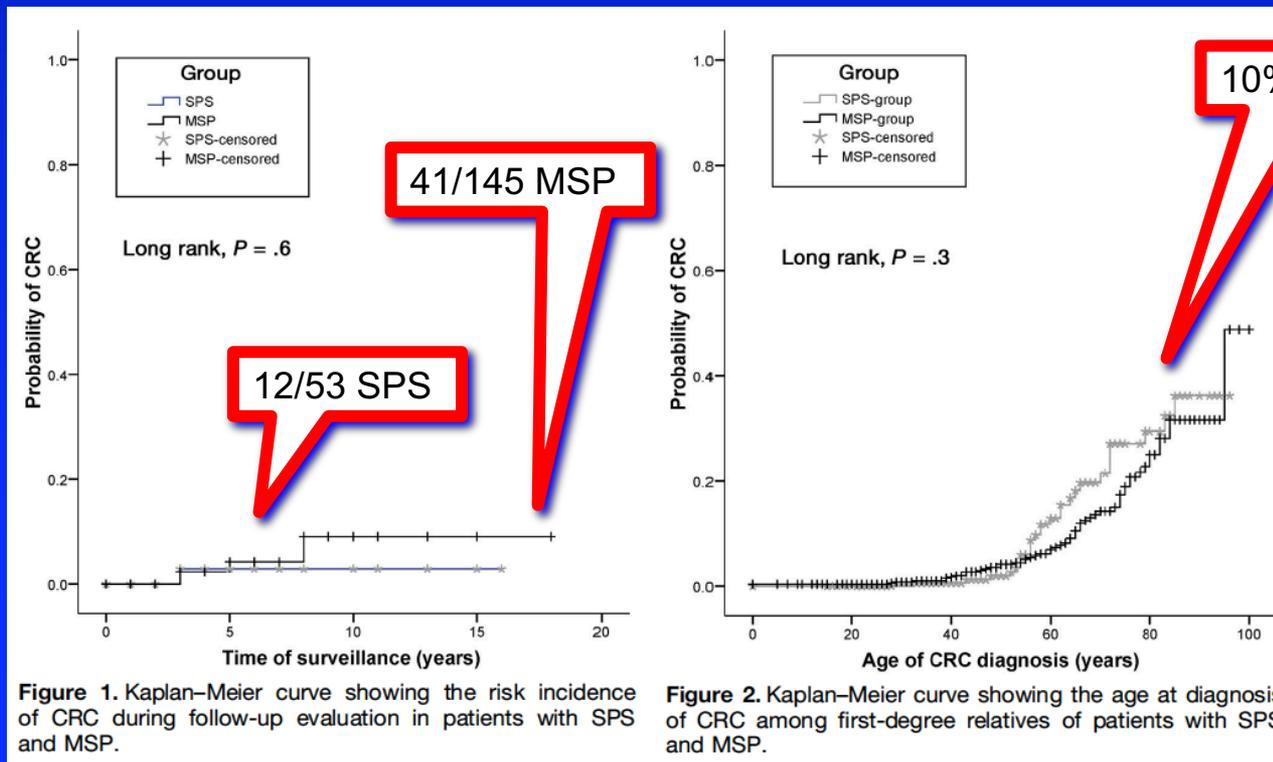
HR Adenom + Serrat. Adenom >1cm → Nachkontrolle < 3 Jahre

Serratierte Adenome und CRC Risiko

Egoavil C Gastroenterology 2017; 153:106-112 (Spanien)

Vergleich von Patienten und deren Verwandte mit:

- multiplen Colonpolypen (>10, davon mid. 50% serriert)
- Serrated Polyposis Syndrom (WHO)

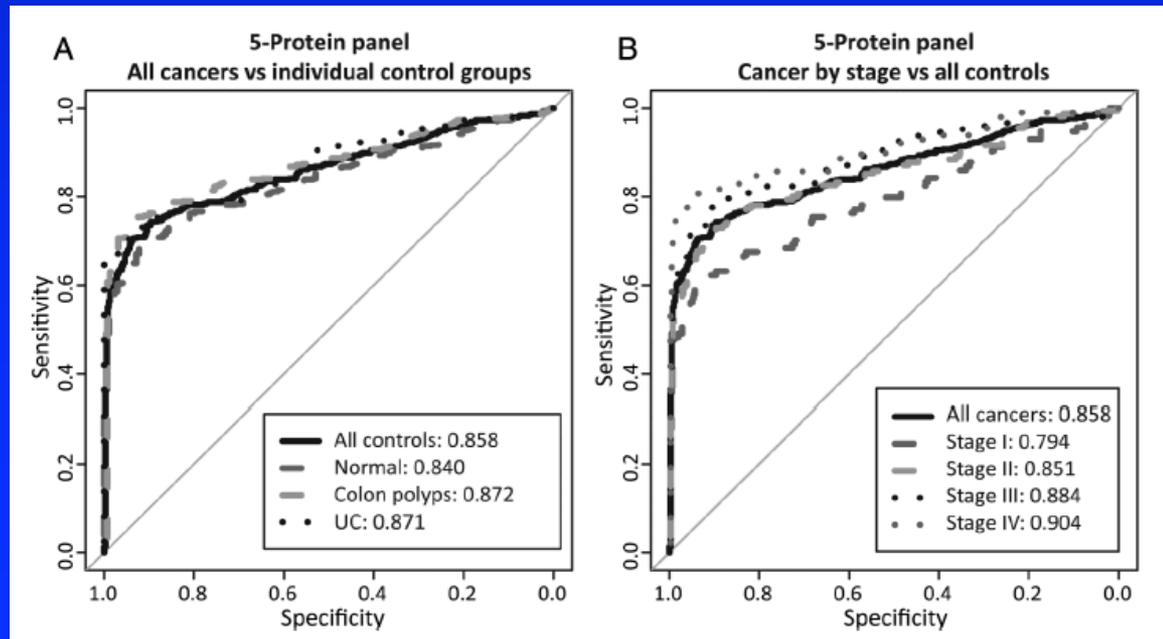


Neuer Bluttest: Früherkennung von Polypen und Karzinomen

Rho J, et al. Gut 2018;67:473–484.doi:10.1136/gutjnl-2016-312794 (USA)

3200 Antikörper → 2100 Proteine → 78 prediagnostic markers

BAG4: BAG family molecular chaperone regulator 4
IL6ST: interleukin-6 receptor subunit beta
VWF: von Willebrand factor
CD44: Cell Surface Adhesion Receptor
EGFR: epidermal growth factor receptor



Neuer Bluttest: Früherkennung von Polypen und Karzinomen

Jobin G, et al. Gastroenterology 2017;153:980-987 (Canada)

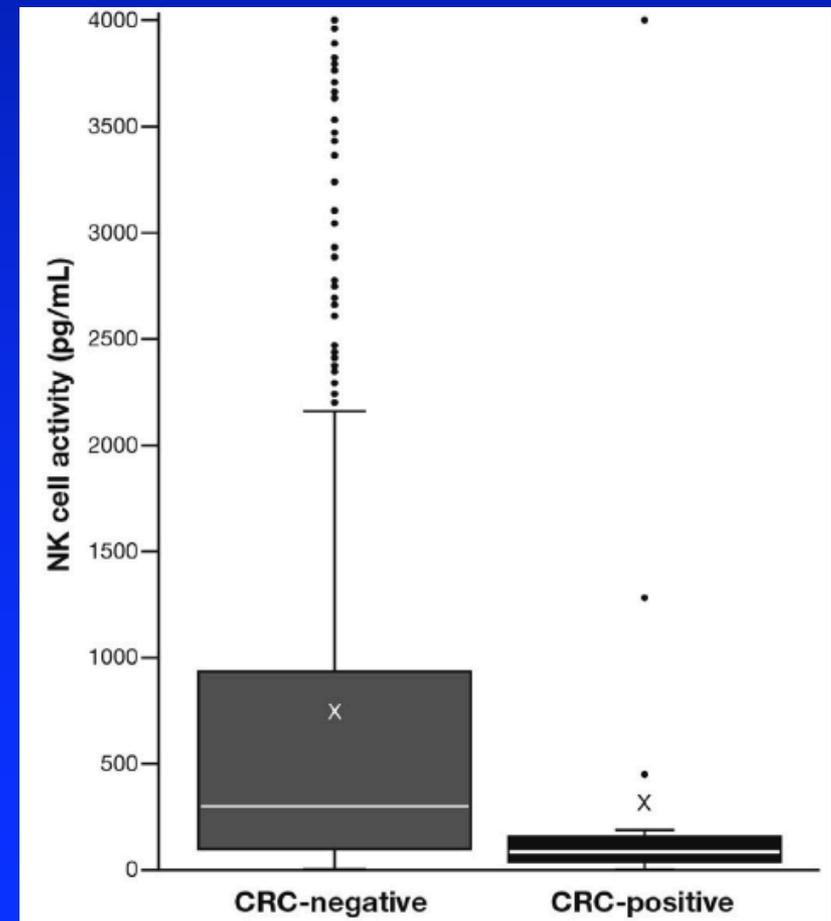
872 Screening Personen: 23 mit CRC

Test:

Blut wird stimuliert mit Cytokinen

Natural Killer Cells sezernieren Interferon Gamma

Cut-off: 181 pg/mL: Sensitivity 87%
NPV 99.4%



Welche Risiken hat die Koloskopie?

Hoff et al. Endoscopy 2017;49:745-753 (Norwegen)

11 248 Koloskopien: 0.16% hospitalisationsbedürftige Komplikationen

Niikura et al. Gastrointestinal Endoscopy 2016;6: 971-82 (Japan)

345 546 Patienten (ESD, EMR, Polypectomie)

3.15% Blutung

0.047% Perforationen

0.132% Mortalität

198 Blutung ass. Mortalität (0.057%)

12 Perforation ass. Mortalität (0.004%)

T1 CRC: OP nach endoskopischer Resektion?

Guidelines: > G2, L1, V1, tumor budding, >1000um -> Operation

Aber: nur 8-16% haben LK Metastasen !

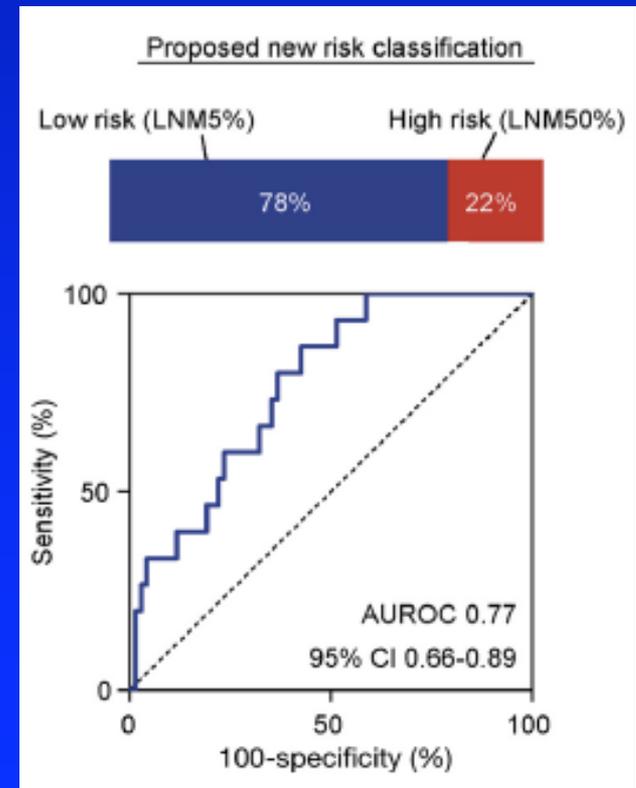
Ozawa et al. Gastroenterol 2018, 154:844

119 Patienten mit T1/2 CRC:
Cancer Genome Atlas
microRNA

Ergebnis: 5 Signatur microRNA

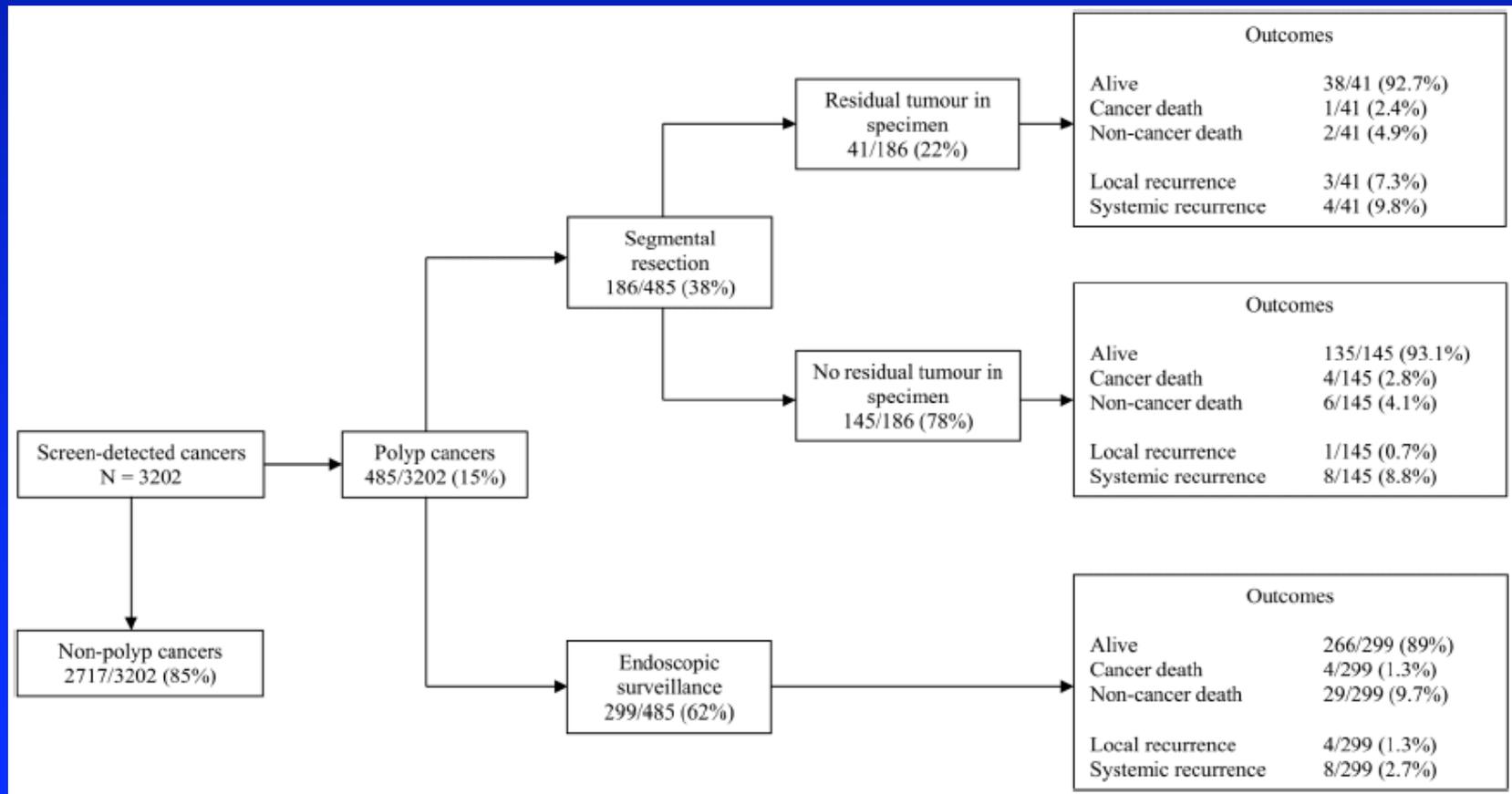
Validation an 2 Kohorten (60,128Pat)

Validation an Biopsien (83)



T1 CRC: OP nach endoskopischer Resektion?

Richards CH, Ventham NT, Mansouri D, et al. Gut 2018;67:299–306. (Scotland)



Risikofaktoren

Adipositas (Abdominales Fett) = Risikofaktor für Adenome (Korea)
Seo et al. Medicine (2017) 96:37(e8051)

Serum Vitamin D \neq Risikofaktor für CRC (GR,EU)
Dimitrakopoulos et al. BMJ 2017;359:j4761 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j4761>

Vitamin D / Calcium Einnahme = **HÖHERES Risiko** für serratierte Adenome
Crockett et al. GUT 2018 ([http:// dx. doi. org/ 10. 1136/ gutjnl- 2017- 315242](http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315242)) (UK)

Serratierte Adenome haben gleiche Risikofaktoren wie Adenome:
Rauchen (1.74), Rotes Fleisch (2.64), NSAID (0.68)
Davenport JR, et al. Gut 2018;67:456–465. doi:10.1136/gutjnl-2016-312893 (USA)

Calcium ist protektiv bei Patienten, deren Tumor einen Calcium-sensing
Rezeptor trägt
Yang W et al. GUT 2018;67:147-83 (USA)

Risikofaktor: Bestrahlung

Daly PE, Samiee S, Cino M, et al. Gut 2017;66:1797–1801 (USA)

Table 1 Patient characteristics

Total no of patients, N	54
Sex, N (%)	
Males	27 (50)
Females	27 (50)
Median age at first RT receipt, years (range)	26 (3–39)
Median age at first colonoscopy, years (range)	45 (36–49)
Median interval between RT and colonoscopy, years (range)	19 (10.6–43.5)
RT exposure, N (%)	
Whole abdomen*	12 (22.2)
Partial abdomen	25 (46.3)
Partial abdomen+pelvis	10 (18.5)
Pelvis only	5 (9.3)
Spine	2 (3.7)
Alkylating chemotherapy, N (%)	
Yes	24 (44.4)
No	30 (55.6)

*Whole abdomen includes patients treated with total body irradiation.
RT, radiation treatment.

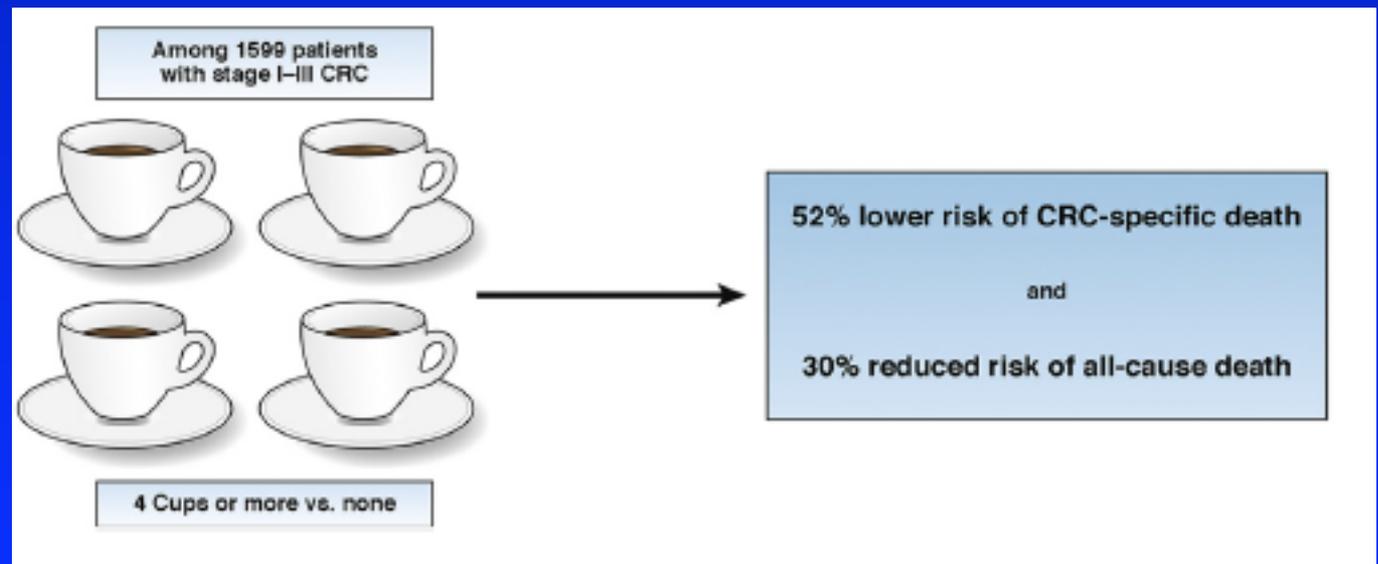
Prospektive
Screening-Koloskopie:

53% der Patienten: Adenome
28% “advanced“ Adenome

Cafe

EDITORIALS

Coffee and Colorectal Cancer: *Grounds* for Prevention?



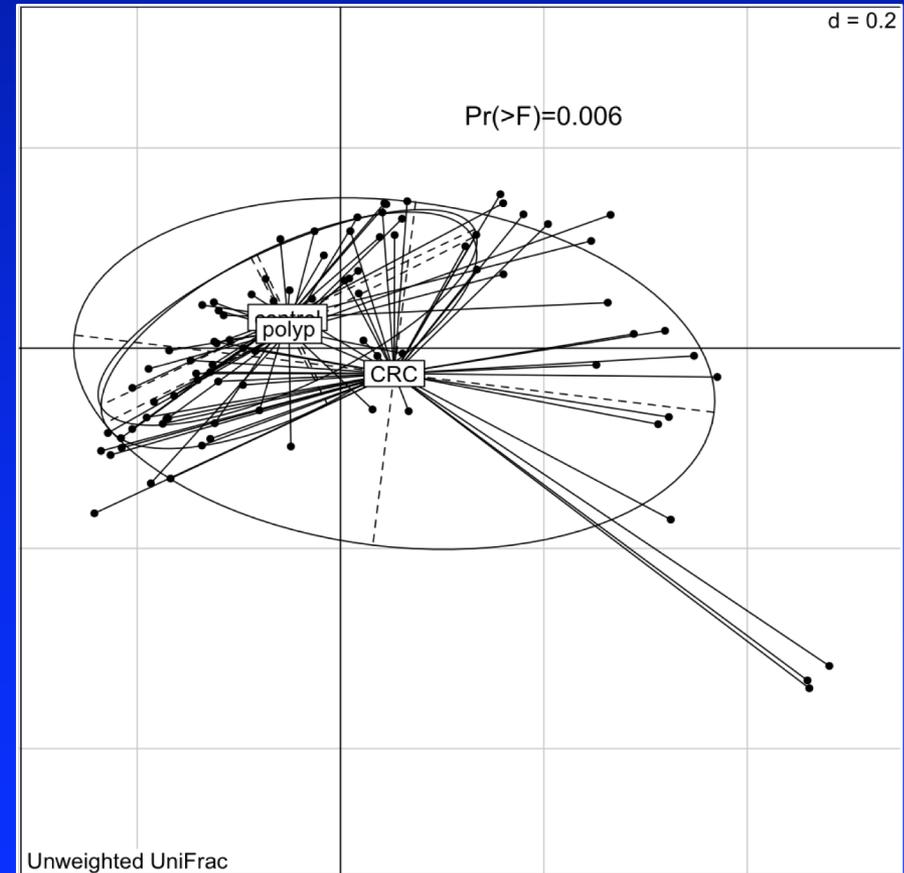
Microbiom bei Patienten mit colorectalem Karzinom

- Gehäuftes Auftreten bei Patienten mit CRC
 - *Fusobacterium nucleatum*
 - *Peptostreptococcus*
 - *Parvimonas genera*
- ***F. nucleatum* = pathogenetischer Faktor für kolorektalem Karzinom**
- **Schlechterer Verlauf bei Patienten mit kolorektalem Karzinom mit *F. nucleatum***
- **Langzeit-AB in der Jugend erhöht das Risiko auf CRC**

Mikrobiom im Mund: Kolonkarzinom

[Flemer B, Warren RD, Barrett MP, et al. Gut 2018;67:1454–1463.](#)

- CRC (99 subjects)
- colorectal polyps (32)
- controls (103)

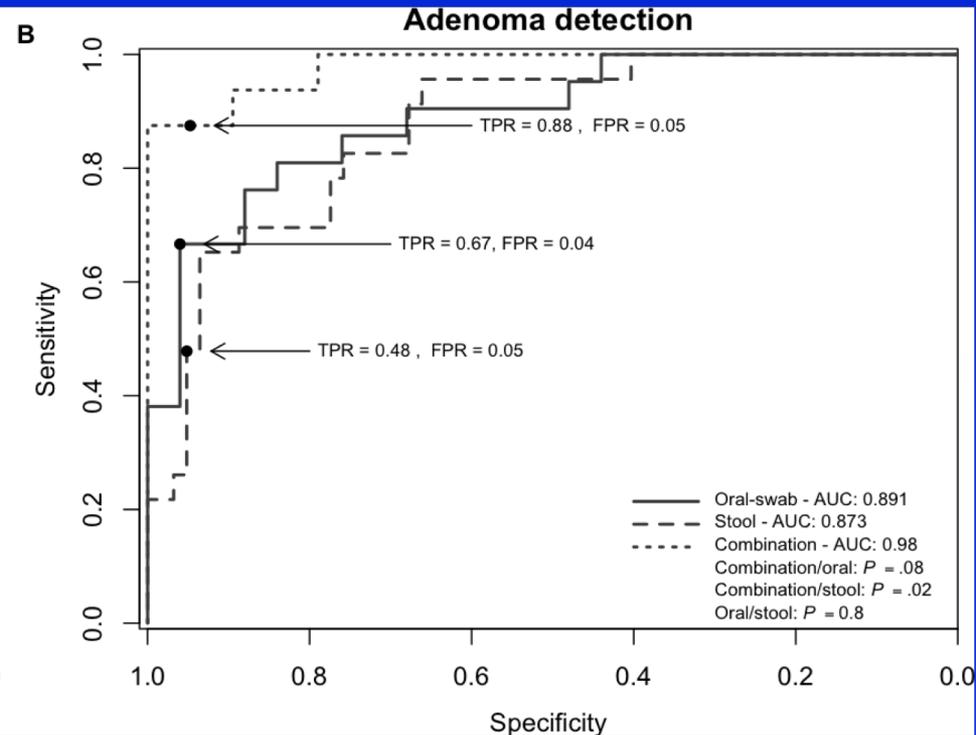
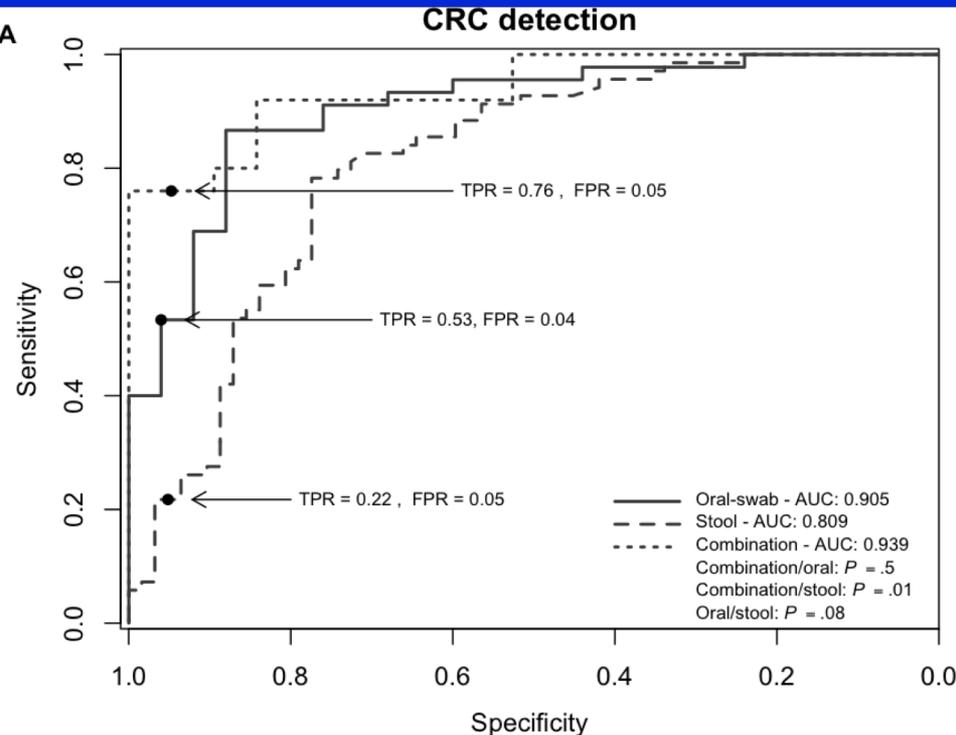


Orales Mikrobiom: bestimmend für colorectales Karzinom

Flemer B, Warren RD, Barrett MP, et al. Gut 2018;67:1454–1463. (UK)

99 Patienten mit CRC
32 Patienten mit Adenom
103 Controls

Microbiotisches Profil von
Mundabstrich und Stuhl



Microbiom als Stuhltest

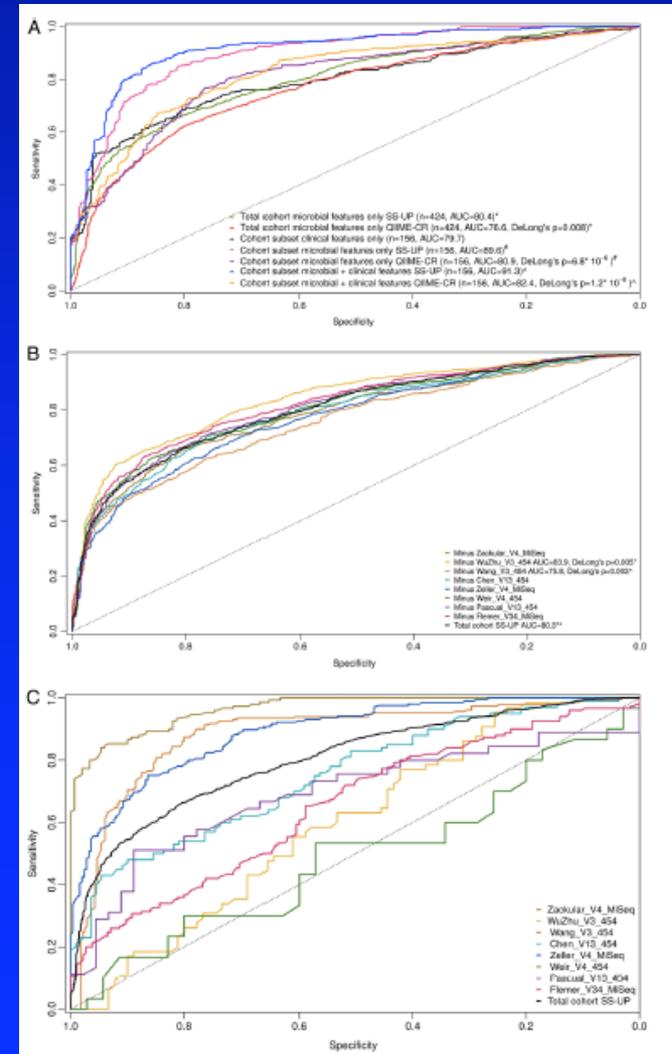
Meta-Analyse bestehender 16S rRNA

Shah MS, DeSantis TZ,
Weinmaier T, et al.
Gut 2018;67:882–891.

9 Studien: roh 16S rRNA
509 Proben:
79 Adenome
195 CRC
235 Control

Neu-Analyse:
Bekannte Keime
und neue Keime

und Kombination mit
FOBT etc.



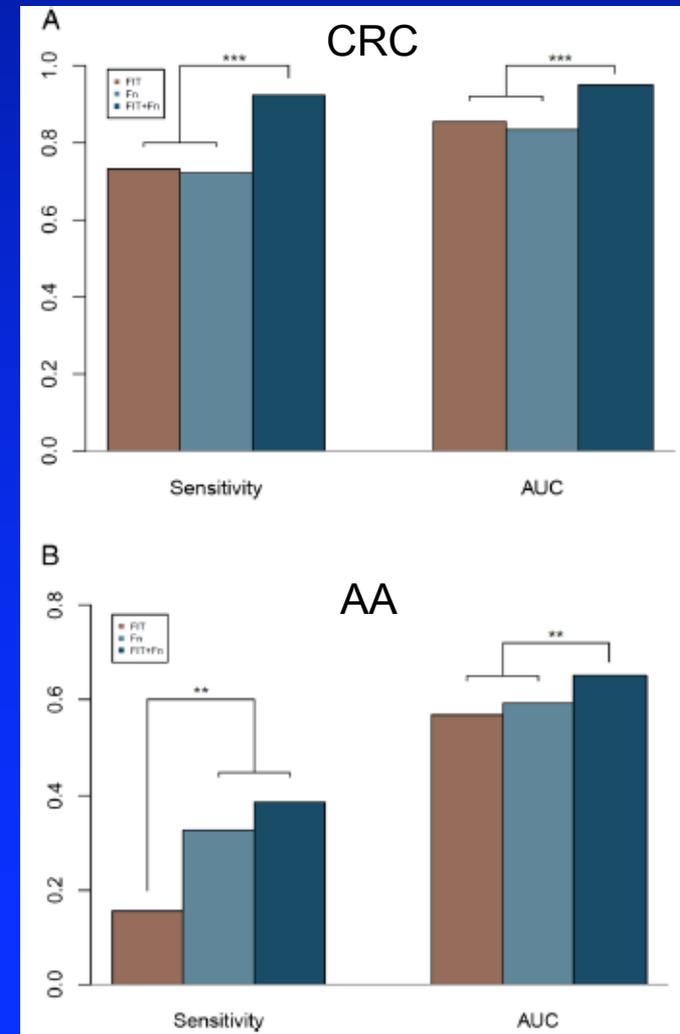
Microbiom als Stuhltest: erste klinische Ergebnisse

Wong SH,
Kwong TNY, Chow T-C, et al.
Gut 2017;66:1441–1448.

104 Patienten mit CRC
103 Patienten mit advanced Adeoma
102 Controls

Stuhltest für FIT (OC Sensor)
und

- *Fusobacterium nucleatum*
- *Peptostreptococcus*
- *Parvimonas genera*



Mikrobiom im Mund: Pankreaskarzinom

Pancreas

ORIGINAL ARTICLE

Human oral microbiome and prospective risk for pancreatic cancer: a population-based nested case-control study

Xiaozhou Fan,¹ Alexander V Alekseyenko,² Jing Wu,¹ Brandilyn A Peters,¹
Eric J Jacobs,³ Susan M Gapstur,³ Mark P Purdue,⁴ Christian C Abnet,⁴
Rachael Stolzenberg-Solomon,⁴ George Miller,^{5,6,7} Jacques Ravel,⁸
Richard B Hayes,^{1,7} Jiyoung Ahn^{1,7}

and

Fan X, Alekseyenko AV, Wu J, et al. Gut
2017;67:120–127.

Porphyromonas gingivalis: OR = 1.60
Aggregatibacter actinomycetemcomitans
OR= 2.20

Phylum Fusobacteria OR = 0.94
Leptotrichia OR= 0.87

Stuhltransplantation: Reizdarm

Johnsen et al. Lancet Gastroenterol Hepatol 2018; 3: 17–24
Online October 31, 2017 <http://dx.doi.org/10.1016/>

90 Patienten mit IBS-D, randomisiert
koloskopische Applikation

Plazebo: Eigener Stuhl

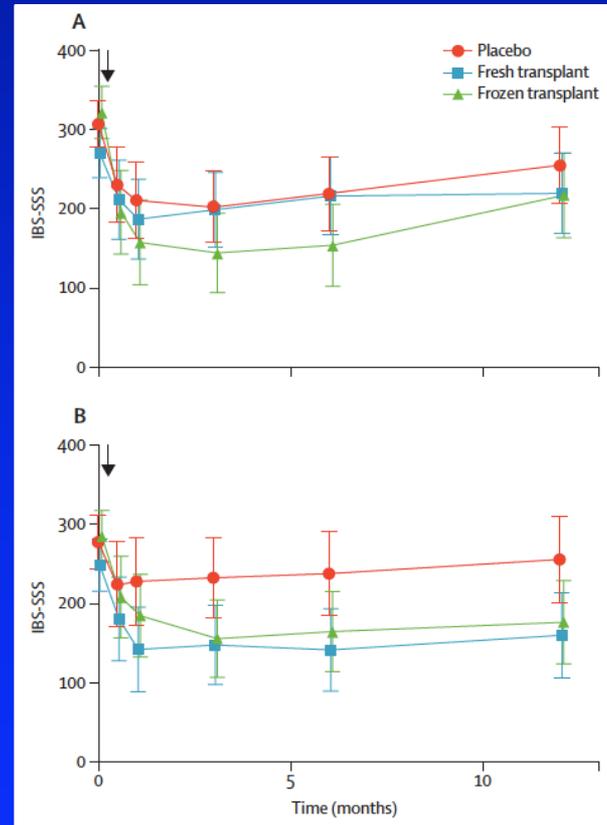


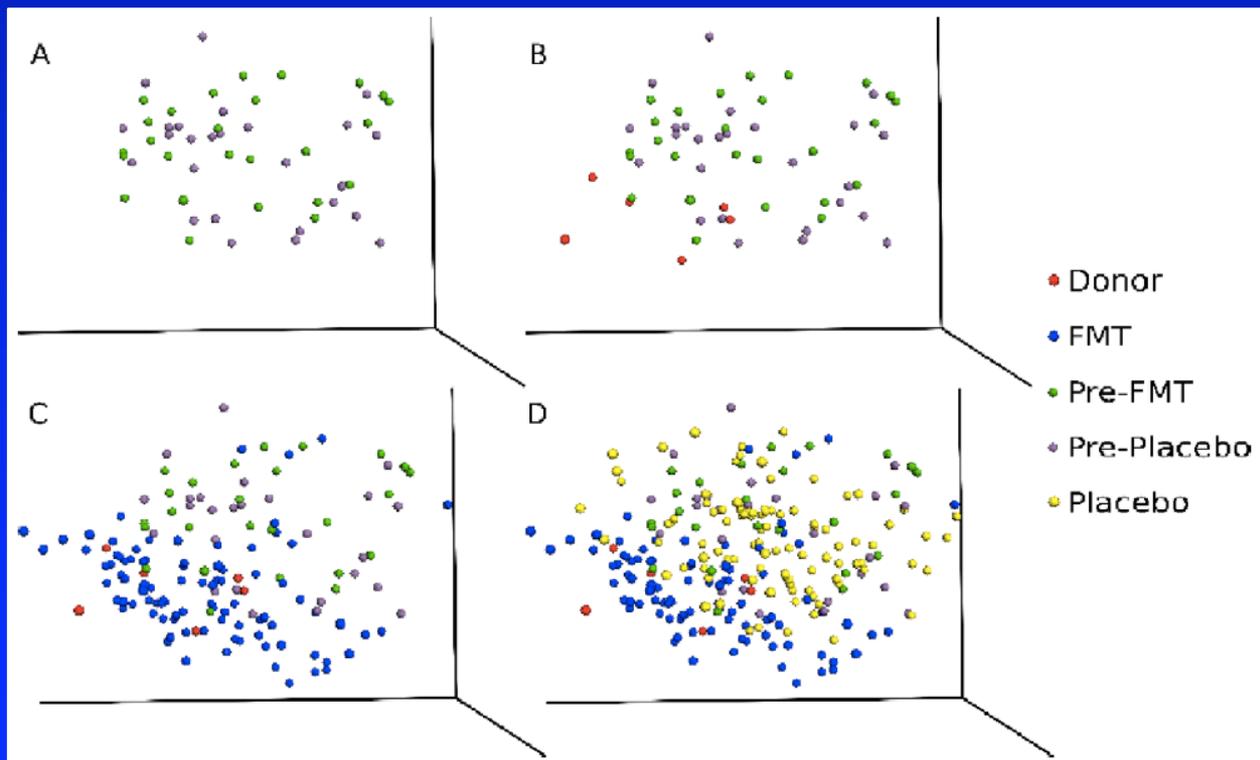
Figure 2: Post-hoc analysis of the effect of FMT in IBS

Arrow indicates intervention. Data are estimated marginal mean (95% CI) IBS-SSS from a three-way RM-ANOVA. (A) Unadjusted IBS-SSS scores. (B) IBS-SSS scores adjusted for other somatic functional comorbidity (time × group × functional). IBS=irritable bowel symptom. SSS=severity scoring system.

Stuhltransplantation: Reizdarm

[Halkjær SI, Christensen AH, Lo BZS, et al. Gut Epub ahead of print: 2018 doi:10.1136/gutjnl-2018-316434](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316434)

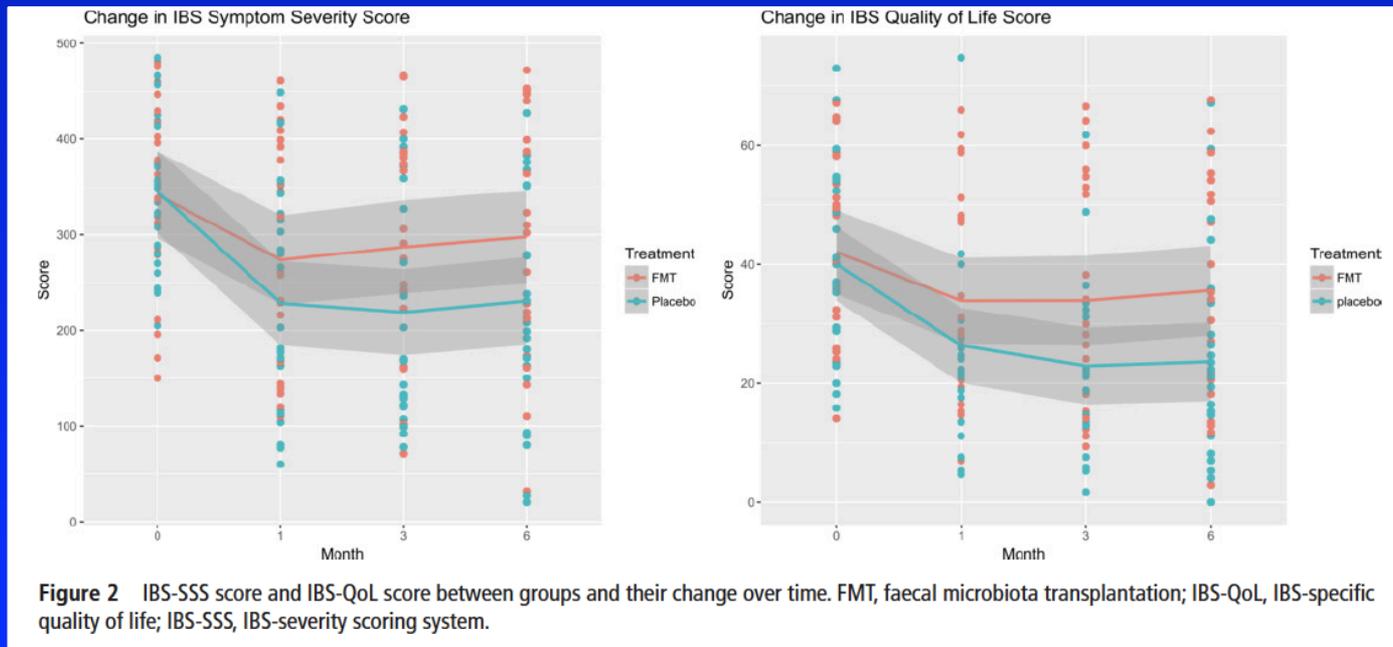
52 Patienten mit IBS-D, randomisiert, Kapsel Applikation, Plazebo: NaCl



Stuhltransplantation: Reizdarm

[Halkjær SI, Christensen AH, Lo BZS, et al. Gut Epub ahead of print: 2018 doi:10.1136/gutjnl-2018-316434](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316434)

52 Patienten mit IBS-D, randomisiert, Kapsel Applikation, Plazebo: NaCl



IBS: Yoga vs FODMAPs Diät

Schumann et al. Aliment Pharmacol Ther. 2018;47:203–211 (D)

59 Personen mit IBS, (single-blind, randomized):

12 Wochen
low FODMAP diät
2x/Woche Yoga

