

## **Präcanceröse Epitheldysplasien bei Colitis ulcerosa**

### **Untersuchungen über die bioptischen Möglichkeiten der Früherfassung von Colitis-Carcinomen\***

Herwart F. Otto und Jan-Olaf Gebbers

Pathologisches Institut der Universität Hamburg (Direktor: Prof. Dr. med. G. Seifert),  
Martinistr. 52, D-2000 Hamburg 20, Bundesrepublik Deutschland

#### **Precancerous Epithelial Dysplasia in Ulcerative Colitis. Histological Possibility for the Early Diagnosis of Colitis Carcinoma**

**Summary.** Patients with total ulcerative colitis have a greater risk of development of carcinoma in the large bowel than the general population. Precancerous changes in rectal and colonoscopic biopsies are useful in detecting early cancer in colitis.

In this study 20 patients with longstanding colitis have been examined by rectal and colonoscopic biopsies. The microscopic appearances of precancerous epithelial lesions are atypical basal cell proliferation, clear cell dysplasia, adenomatous and villous crypt proliferation and epidermoid metaplasia with epithelial atypia.

We have found premalignant changes in 12 rectal and 14 colonic biopsies from 20 patients. Five of these had carcinomas in the resected specimens. One patient had two carcinomas: one was in the sigmoid and the other in the splenic flexure. Two tumours were small and inconspicuous, being confined to the bowel wall (DUKES A), three were larger, with extension beyond the bowel wall, but no nodal involvement (DUKES B). Another patient had a basaloid carcinoma of the anal glands.

The extent of dysplasia was variable, ranging from small patches to large areas of involved mucosa. The precancerous lesions were sometimes in direct continuity with the carcinomas, but many showed no such connection.

Four of the five patients with carcinomas had a history of colitis exceeding over 10 years, in the remaining case the history was in excess of four years duration.

In a retrospective study of 39 colectomy specimens for total ulcerative colitis we have found only three patients with precancerous lesions.

\* Mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft

The early diagnosis of the carcinoma associated with colitis can be improved by systematic colonoscopic and histological examination. Precancerous epithelial dysplasia, which occurs at a high frequency, often with carcinoma, is found in the rectum and other parts of the colon. Multiple biopsies from different parts of the colon and rectum would thus seem to be desirable if mucosal sampling is to be employed as a screening test.

**Key words:** Ulcerative colitis, epithelial dysplasia, precancer, colitis carcinoma.

## Einleitung

Patienten mit einer totalen Colitis ulcerosa sind Risikopatienten hinsichtlich der Entwicklung eines colorectalen Carcinoms. Dabei ist das Carcinomrisiko abhängig von der *Dauer* der Colitis, von der *Ausdehnung* und *Schwere* der entzündlich-ulcerösen Läsion (*totale* Colitis) und offensichtlich auch vom Zeitpunkt (Lebensalter) der *Erstmanifestation* (Übersichten: Mottet, 1971; Riddell, 1976).

Goligher et al. (1968) errechneten bei totaler Colitis ulcerosa für die ersten 10 Krankheitsjahre ein *jährliches* Carcinomrisiko von 0,4%, für die nächsten 10 Jahre von 2,0% und für die 3. Dekade von 5,8%. Das ergibt eine kumulative Risikohäufung von 41,8% nach 25jähriger Krankheitsdauer. Besonders hoch ist das Carcinomrisiko bei Erstmanifestationen im Kindes- bzw. im frühen Jugendalter. Nach den ersten 10 Krankheitsjahren geben Rosenqvist et al. (1955) eine Carcinominzidenz per Dekade von 17% und Devroede et al. (1971) sogar von 20% an (vgl. auch: Devroede und Taylor, 1976). Aus diesen Zahlen ergibt sich, zumindest für die frühen Erstmanifestationen totaler Colitiden, die Indikation zur *prophylaktischen Proctocolektomie*. Dabei ist die (totale) Proctocolektomie der (subtotalen) Hemicolectomie mit ileo-rectaler Anastomose insofern vorzuziehen, als die Häufigkeit von Rectumcarcinomen nach Ileo-Rectostomie den carcinompräventiven Effekt der subtotalen Colectomie aufzuheben scheint (MacDougall, 1964; Fahrländer und Shalev, 1974; Fahrländer, 1975).

Strittig indessen ist der Zeitpunkt der operativen Intervention. Nach einer Zusammenstellung von Mottet (1971) treten 22% aller Colitis-Carcinome bereits vor dem 10. Krankheitsjahr auf. Seit den Untersuchungen von Morson und Pang (1967) über *präcanceröse Dysplasien* im Ablauf einer Colitis ulcerosa und als Vorläufer manifester Carcinome, wird diese Methode mehr und mehr als *Screeningverfahren* zur Früherfassung eben dieser Carcinome angewandt (Hultén et al., 1971, 1972; Myrvold et al., 1974; Lennard-Jones et al., 1974; Yardley und Keren, 1974; Otto und Gebbers, 1976; Riddell, 1976; Tolot und Prost, 1976; Hemet et al., 1976).

Das Konzept, daß den manifesten Colitis-Carcinomen möglicherweise eine *präcanceröse Phase* vorausgehe, ist bereits 1927 von Yeomans diskutiert worden, nachdem schon 1925 Crohn und Rosenberg auf kausale Zusammenhänge zwischen der Entwicklung colo-rectaler Carcinome und langdauernder Colitiden hingewiesen hatten. Über die Dauer derartiger prämaligener Phasen ist nichts bekannt. Unbekannt ist auch, ob während dieser Phasen eine kontinuierlich fortschreitende „Entdifferenzierung“ (Dysplasien leichten Grades → mittelschweren Grades → schweren Grades → Carcinom) stattfindet. Hieraus ergeben sich gewisse Unsicherheiten in der Bewertung vor allem der leichten und nur inkonstant nachweisbaren Dysplasien (vgl.: Lennard-Jones et al., 1974). Soll

jede totale Colitis ulcerosa mit nur leichten Dysplasiegraden sofort operiert werden? Oder ist es gerechtfertigt, bei regelmäßigen colonoskopisch-bioptischen Kontrollen abzuwarten, bis schwere Epitheldysplasien nachgewiesen werden?

An Hand eines ausgewählten Krankengutes, das über mehrere Jahre regelmäßig bioptisch kontrolliert wurde, soll im folgenden den o.a. Fragen bezüglich möglicher Progressionen oder auch Regressionen dysplastischer Epithelläsionen nachgegangen werden.

## Material und Methode

In einer ersten, sog. *Biopsie-Gruppe* wurden 20 Patienten ausgewertet. Die Colitisdauer lag zwischen 4 und 22 Jahren (im Mittel bei 12 Jahren). Die Patienten wurden im Einzelfall bis zu 7 Jahre colonoskopisch und bioptisch überwacht (Tabelle 1). Bei allen Patienten hatte sich die Colitis von Anfang an als totale Proctocolitis mit klinisch durchweg schweren Verläufen manifestiert. Die Indikation zur Proctocolektomie ergab sich bei 7 Patienten aus dem bioptischen Nachweis schwerer Epitheldysplasien, bei 3 weiteren zufolge einer toxischen Colondilatation und bei den übrigen Patienten wegen einer über Jahre ineffektiven internistisch-konservativen Therapie mit Steroiden und Salazosulfapyridin. Bei einem Patienten (Fall 20) fand sich rectumbioptisch bereits ein Carcinom.

Die recto-sigmoidoskopischen bzw. colonoskopischen Biopsien erfolgten aus allen Dickdarmabschnitten, so daß pro Sitzung in der Regel 6 Biopsate (Rectum, Sigma, Colon descendens, transversum, ascendens, Coecum) gewonnen wurden. Kontrollbiopsien wurden in Abständen zwischen 9 und 12, in Einzelfällen auch nach 6 Monaten durchgeführt. Von den (nachfolgenden) Proctocolektomiepräparaten wurden jeweils wenigstens 10 Schnittpräparate aus allen Abschnitten des Dickdarms untersucht.

In einer zweiten, sog. *Proctocolektomie-Gruppe* wurden auf Grund der Ergebnisse der Biopsie-Gruppe weitere 39 Operationspräparate bezüglich präcanceröser Epithelläsionen nachuntersucht. Auch bei diesen Patienten war zum Zeitpunkt der (akuten) Erstmanifestation der gesamte Dickdarm betroffen. Der Zeitraum zwischen (klinischer) Erstmanifestation und Proctocolektomie betrug bei 7 Patienten 3 Jahre, bei 21 Patienten 5 Jahre und bei 11 Patienten 9 Jahre. Das durchschnittliche Lebensalter lag bei 37 Jahren. Die präoperative Therapie bestand auch in dieser Gruppe in der Gabe von Steroid- und Salazosulfapyridinpräparaten.

## Ergebnisse

*Histologisch* fanden wir in den recto-sigmoidoskopischen und colonoskopischen Biopsien folgende präcanceröse Epithelläsionen:

1. atypische Basalzellproliferationen (Abb. 1 und 2);
2. sog. hellzellige Epitheldysplasien (Abb. 3);
3. epidermoide Metaplasien mit cellulärer Atypie (Abb. 4 und 5);
4. adenomatöse Dysplasien (Abb. 6 und 7);
5. villöse Dysplasien (Abb. 3 und 8);
6. Mischformen.

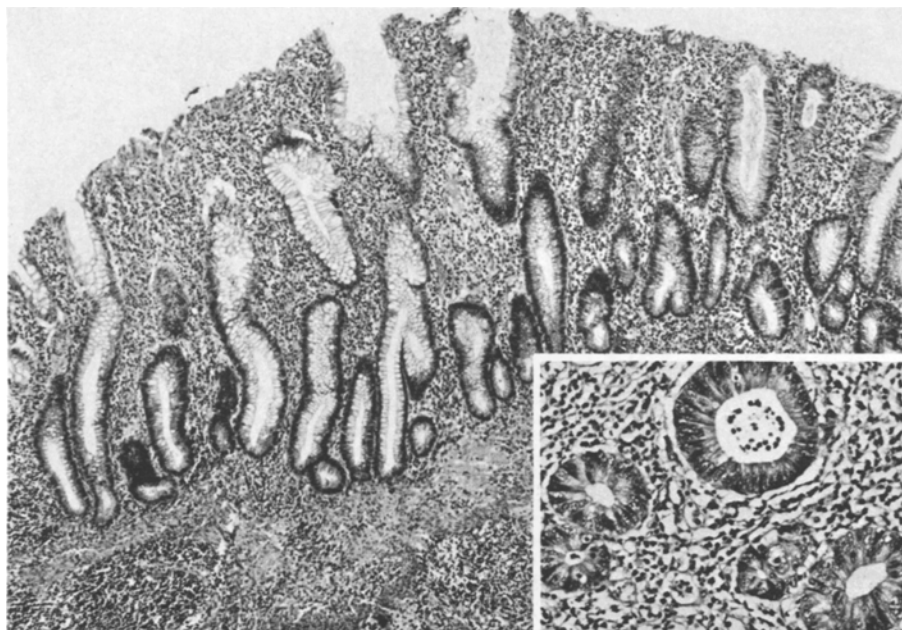
*Atypische Basalzellproliferationen* sind vor allem in einer sog. flachen Schleimhaut zu finden. Die Schleimhautkrypten sind meist deutlich verlängert. Die gesteigerte proliferative Aktivität geht einher mit einem Differenzierungsverlust, so daß Becherzellen fast vollständig fehlen können (Inset in Abb. 1, Abb. 7). Stattdessen findet man ein basophiles Stäbchenepithel, das, gelegentlich mehrreihig angeordnet, palisadenartig formierte Kernreihen („picket fence“ pattern)

**Tabelle 1.** Zusammenstellung der bioptisch kontrollierten Patientengruppe ( $n=20$ )

Fall-Nr.	Erstmani- festation (Lebens- jahr)	Krank- heits- dauer (Jahre)	Bioptische Befunde		Beobach- tungs- dauer (Jahre)	Procto- Coelektomie- Präparat
			Rectum/Sigma	Colon		
1. A.M., ♀ 31 Jahre	27	4	Basalzell- proliferation	∅	4	Basalzellproliferation
2. F.P., ♂ 27 Jahre	21	6	Epidermoide Metaplasien		2	Epidermoide Metaplasien. Villöse Proliferationen
3. U.M., ♀ 33 Jahre	27	6	Basalzell- proliferation	∅	1	Basalzellproliferation
4. A.B., ♀ 31 Jahre	24	7	Basalzell- proliferation	∅	1	Basalzellproliferation
5. Th. M., ♂ 21 Jahre	12	9	Adenomatöse Proliferation		2	Adenocarcinom (Dukes A): Sigma
6. B.K., ♀ 53 Jahre	43	10	Basalzell- proliferation	— <sup>a</sup>	7	Basaloides Carcinom: Proctodäaldrüsen
7. U.S., ♀ 21 Jahre	11	10	∅	Adenomatöse Proliferation	5	Adenomatöse Prolif- eration
8. A.J., ♀ 33 Jahre	23	10	∅	Villöse + Basalzell- proliferation	3	Villöse + Basalzell- proliferation
9. H.S., ♂ 68 Jahre	58	10	∅	∅	2	∅
10. J.A., ♀ 33 Jahre	23	10 <sup>1/2</sup>	Adenomatöse Proliferation	∅	1	Adenomatöse + Basal- zellproliferation
11. A.M., ♂ 34 Jahre	23	11	∅	Adenomatöse Proliferation	3	Adeno-villöse Prolif- eration
12. U.M., ♂ 34 Jahre	23	11	∅	Adenomatöse + Basalzell- proliferation	3	Adenomatöse Prolif- eration
13. B.M., ♀ 36 Jahre	25	11	∅	∅	4	∅
14. E.B., ♀ 33 Jahre	19	14	Adeno-villöse Proliferation		2	Adeno-villöse + Basal- zellproliferation
15. J.S., ♀ 37 Jahre	23	14	∅	Basalzell- proliferation	2	Villöse + Basalzell- proliferation
16. H.O., ♀ 41 Jahre	26	15	∅	Villöse Proliferation	7	Villöse Proliferation
17. E.S., ♀ 35 Jahre	17	18	Adenomatöse Proliferation		4	Multifokales Carcinom (Dukes A + B): Sigma, li. Colonflexur
18. M.B., ♂ 48 Jahre	27	21	Villöse Proliferation		3 <sup>1/2</sup>	Adenocarcinom (Dukes B): Colon transversum
19. J.S., ♀ 43 Jahre	22	21	Basalzell- proliferation	∅	3 <sup>1/2</sup>	Adenomatöse + Basalzell- proliferation
20. J.B., ♂ 37 Jahre	15	22	Adeno-villöse Proliferation + Adenocarcinom		3 <sup>1/2</sup>	Adenocarcinom (Dukes B): Sigma

∅ = negativer bioptischer Befund

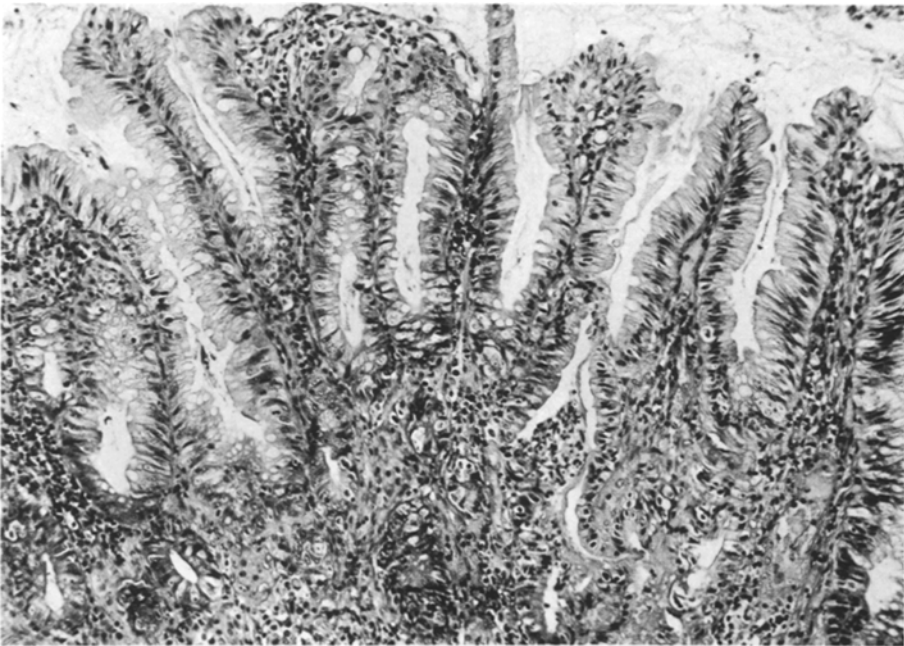
<sup>a</sup> Zustand nach vorausgegangener Hemicoelektomie



**Abb. 1.** Atypische Basalzellproliferation mit z.T. ausgeprägtem Ersatz der Becherzellen durch basophiles Stäbchenepithel. Hämatoxylin-Eosin. 90  $\times$ . Inset: Querschnitt durch die Kryptenbasis. Hämatoxylin-Eosin. 170  $\times$  (Fall 1; 0.21/73)



**Abb. 2.** Basalzellproliferation mit ausgeprägter Dysplasie. Hämatoxylin-Eosin. 180  $\times$  (Fall 17; J.Nr. 7.998/71)



**Abb. 3.** Sog. hellzellige Dysplasie, villöse Wuchsform. Hämatoxylin-Eosin. 230 × (Fall 18; J.Nr. 7.060/76)

**Tabelle 2.** In rectosigmoidoskopischen und colonoskopischen Biopsien nachgewiesene Epitheldysplasien bei langjährigen Colitisverläufen ( $n=20$ )

Histologische Befunde	Häufigkeit	Krankheitsdauer (Jahre)
Epidermoide Metaplasie mit zellulärer Atypie	2	6
Atypische Basalzellproliferation	8	11,8
Sog. hellzellige Dysplasie	3	12,5
Adenomatöse Drüsenproliferation	12	13,2
Villöse Drüsenproliferation	8	16,4
Adenocarcinom	1	22
Negativbefund:		
Rectum	8	
Colon	6	

erkennen läßt (Abb. 7c). Einzelne dieser Zellen zeigen noch eine geringe und bezüglich des färberischen Verhaltens abnorme Mucinbildung (vgl.: Lewis et al., 1971). Der Verlust der Funktionsstruktur geht einher mit einer unterschiedlich schweren Zellpolymorphie, mit einer Poly- und Hyperchromasie der Zellkerne und mit Veränderungen der Chromatinstruktur.

**Tabelle 3.** Zusammenstellung der bioptisch und am Operationspräparat nachgewiesenen Epitheldysplasien bei langjährigen Colitisverläufen ( $n=20$ )

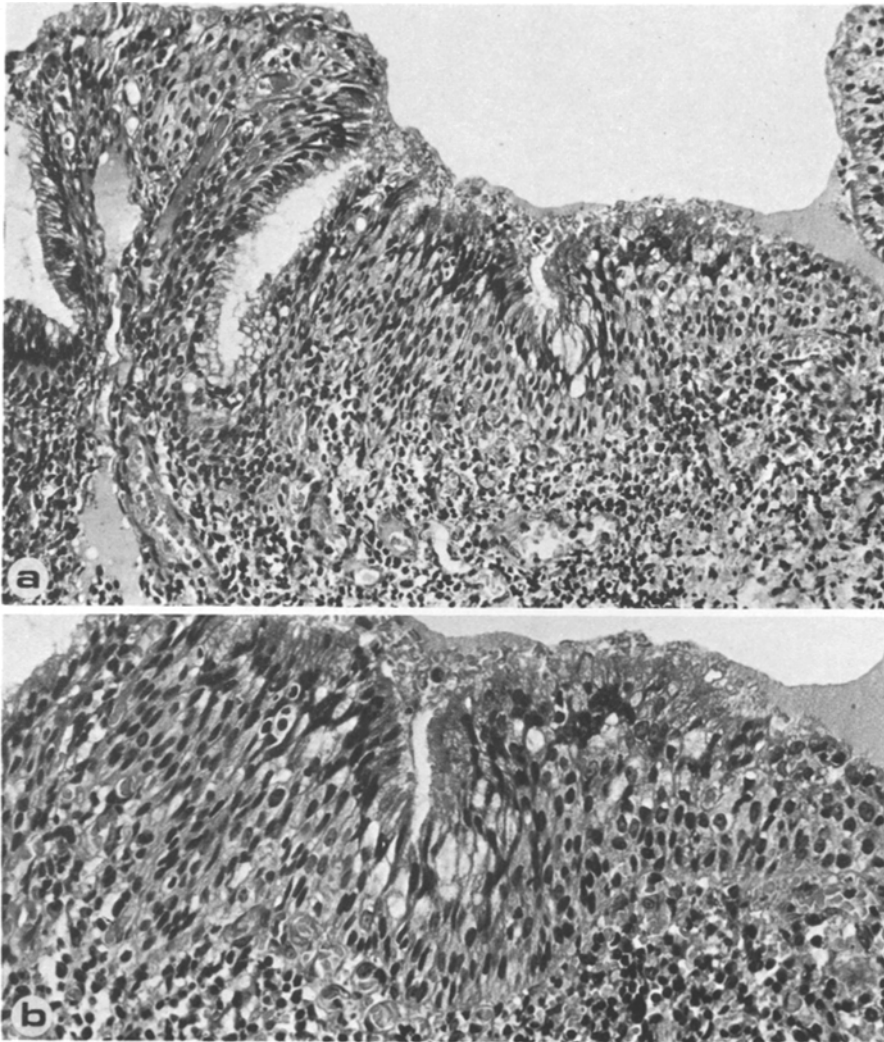
Histologischer Befund	Biopsie Rectum/ Sigma	Biopsie Colon	Opera- tions- präparat	Dauer der präoperativen Biopsiekon- trolle (Jahre)	Krank- heits- dauer (Jahre)
Epidermoide Metaplasie mit zellulärer Atypie	1	1	1	2	6
Atypische Basalzellproliferation	5	3	8	3	11,8
Sog. hellzellige Dysplasie	1	2	2	3,5	12,5
Adenomatöse Drüsenproliferation	5	7	7	2,9	13,2
Villöse Drüsenproliferation	3	5	6	3,8	16,4
Adenocarcinome	1 <sup>a</sup>	—	4	3,4	17,7
Basaloides Carcinom	—	—	1 <sup>b</sup>	7	10
Negativbefunde	8	6	2		

<sup>a</sup> In der Rectumbiopsie war die Möglichkeit eines sog. Frühcarcinoms (Morson, 1966 a, b) diskutiert worden. Das Operationspräparat zeigte dann aber ein infiltrativ wachsendes Carcinom Dukes B

<sup>b</sup> Zustand nach Hemicolektomie mit ileo-rectaler Anastomose. Im Rectumstumpf war eine über 7 Jahre persistierende chronisch-aktive Proctitis ulcerosa immer nachweisbar; gelegentlich fand sich auch eine atypische Basalzellproliferation



**Abb. 4.**  
Papillomatös-epidermoide  
Metaplasie mit geringer  
zellulärer Atypie  
(Rectumbiopsie).  
Hämatoxylin-Eosin, 375 ×  
(Fall 2; J.Nr. 17.542/70)

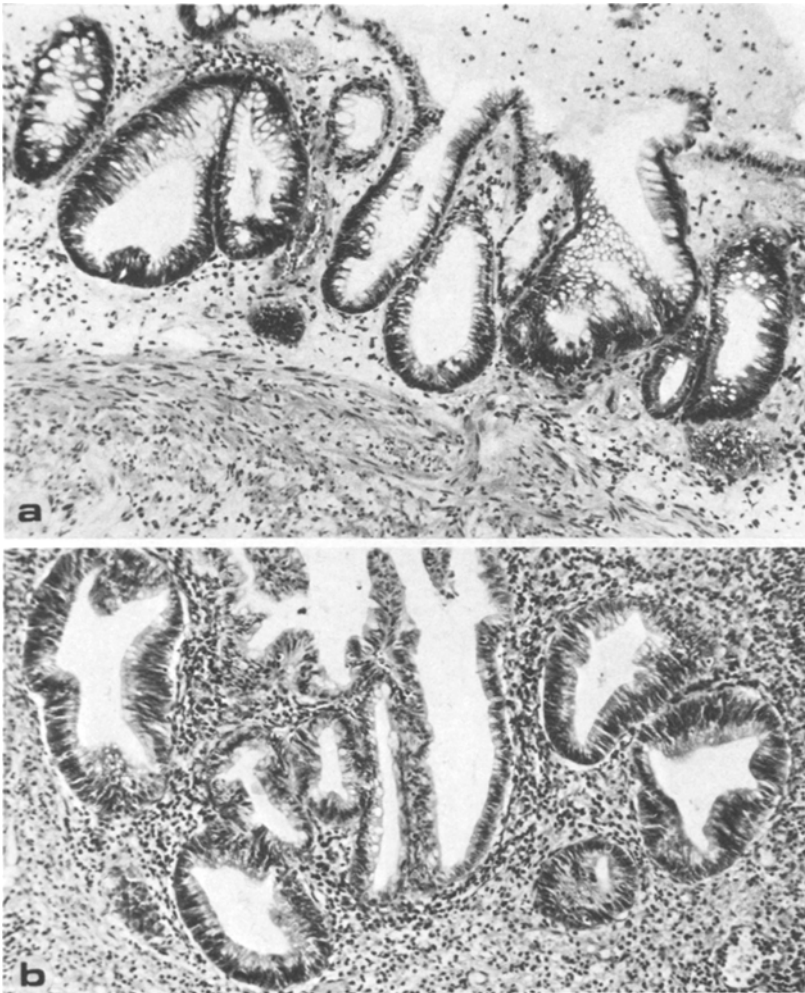


**Abb. 5a und b.** Epidermoide Epithelmetaplasien, linke Colonflexur (gleicher Fall wie Abb. 4). Hämatoxylin-Eosin. 180  $\times$  (a) und 230  $\times$  (b)

Die graduelle Abstufung der dysplastischen Epithelveränderungen (Grading) erlaubt es, von einer gering („early phase“), mittelschwer oder stark ausgeprägten Dysplasie zu sprechen.

*Hellzellige Epitheldysplasien* zeigen zumeist villöse Wuchsformen (Abb. 3). Die eher kubisch gestalteten und vergleichsweise großen Zellen mit oft „wasserklarem“ oder feingranulär-azidophilem Cytoplasma enthalten anisomorphe, teils hyperchromatische, teils in der Chromatinstruktur aufgelockerte Zellkerne. Letztere zeigen durchweg prominente Nucleoli. Das färberische Verhalten dieser Zellen gegenüber Alcianblau und/oder PAS ist ausgesprochen indifferent.

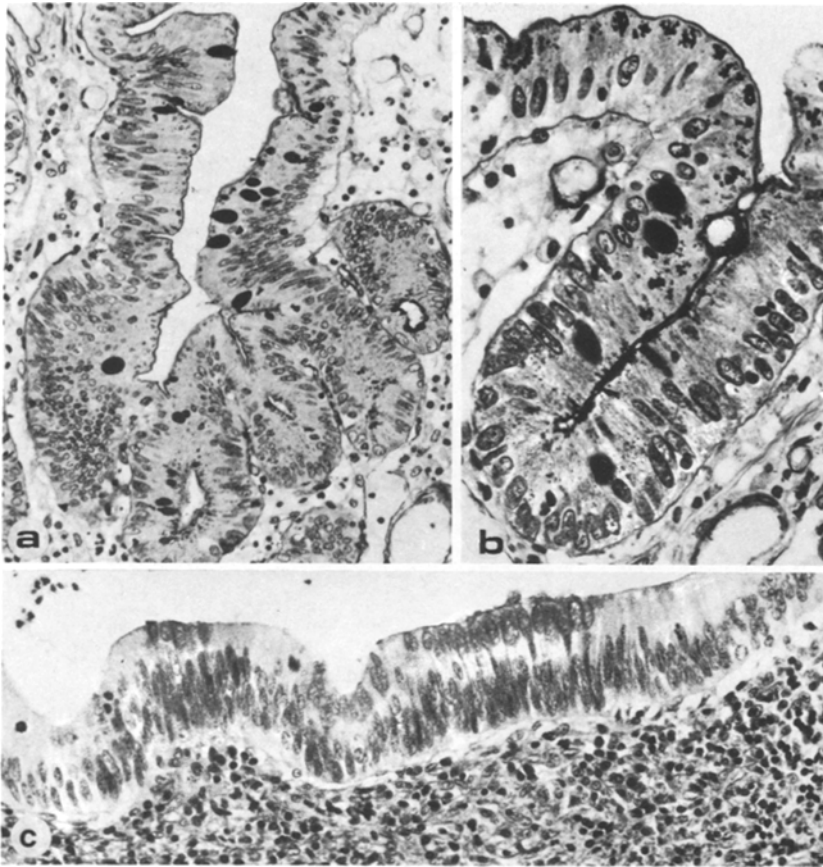




**Abb. 6a und b.** Adenomatöse (nicht-polypoide) Dysplasie (Colon transversum). Hämatoxylin-Eosin. 170  $\times$  (a) und (b) (Fall 11; J.Nr. 5.006/74)

*Epidermoide Epithelmetaplasien* sind extrem selten (Tabelle 2 und 3). Das mehrreihig angeordnete Epithel (Abb. 4 und 5) erinnert an die entodermale Rectum und ektodermale Proctodäum verbindende Übergangs- („Junctional“- oder auch „Transitional“-)Zone. Indessen, derartige Epithelmetaplasien fanden sich auch in hohen Colonabschnitten (Abb. 5).

*Adenomatöse Dysplasien* lassen grundsätzlich 2 Wachstumsrichtungen erkennen: einen sozusagen invertierten, von Fenoglio und Pascal (1973) erstmals als „nonpapillary adenomatous glands“ beschrieben (Abb. 6 und 7a), und einen polypoiden, in die Darmlichtung vorwachsenden Typ (Abb. 9), der strukturell an neoplastische Polypen von tubulärer Differenzierung erinnert.

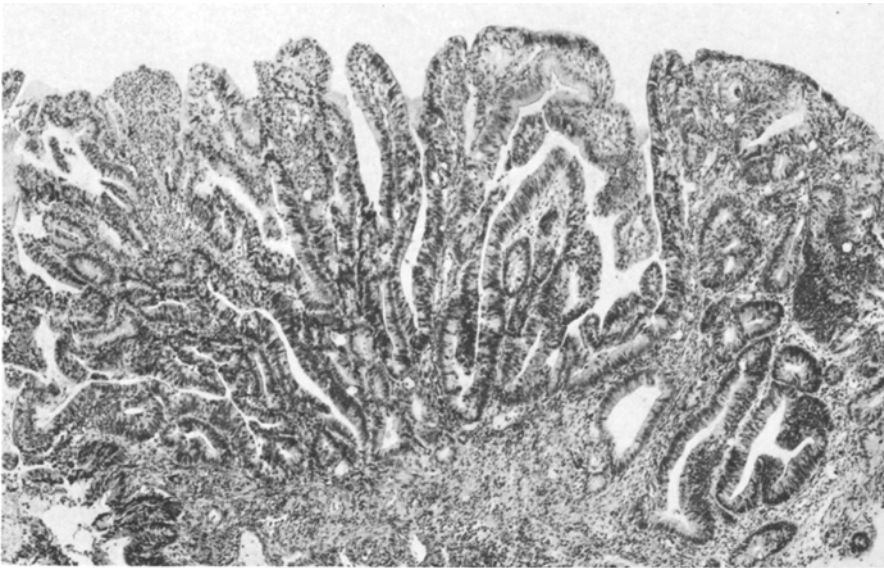


**Abb. 7a—c.** Adenomatöse (nicht-polypoide) Dysplasie (vor allem in a) mit z.T. palisadenartig formierten Kernreihen (sog. „picket fence“ Formationen) (vor allem in c) (Sigmabiopsie). Acrylateinbettung, Movat (a und b), Astrablau-van Gieson (c). 250  $\times$  (a), 470  $\times$  (b) und 390  $\times$  (c) (Fall 10; J.Nr. 6.259/76)

*Villöse Dysplasien* (Abb. 3 und 8) sind oft schon makroskopisch an der samtartigen Aufrauheit der Schleimhaut zu erkennen.

In Anlehnung an Yardley und Keren (1974) empfiehlt sich ein *histologisches Grading* der Dysplasien und zwar auf Grund einer graduellen Abstufung der einzelnen Dysplasiezeichen. Im allgemeinen kann zwischen Dysplasien *geringen*, *mittelschweren* und *schweren Grades unterschieden werden*.

*Biopsie-Gruppe.* Bei den 20 Patienten dieser Gruppe fanden wir bei 8 Patienten atypische Basalzellproliferationen und je einmal hellzellige Epitheldysplasien und epidermoide Metaplasien mit cellulärer Atypie sowie in 12 Fällen adenomatöse und in 8 Fällen villöse Dysplasien. Bei 6 Patienten waren die colonoskopischen und bei 8 die recto-sigmoidoskopischen Biopsien negativ, während unter den nachfolgenden Proctocolektomiepräparaten lediglich 2 ohne präcanceröse

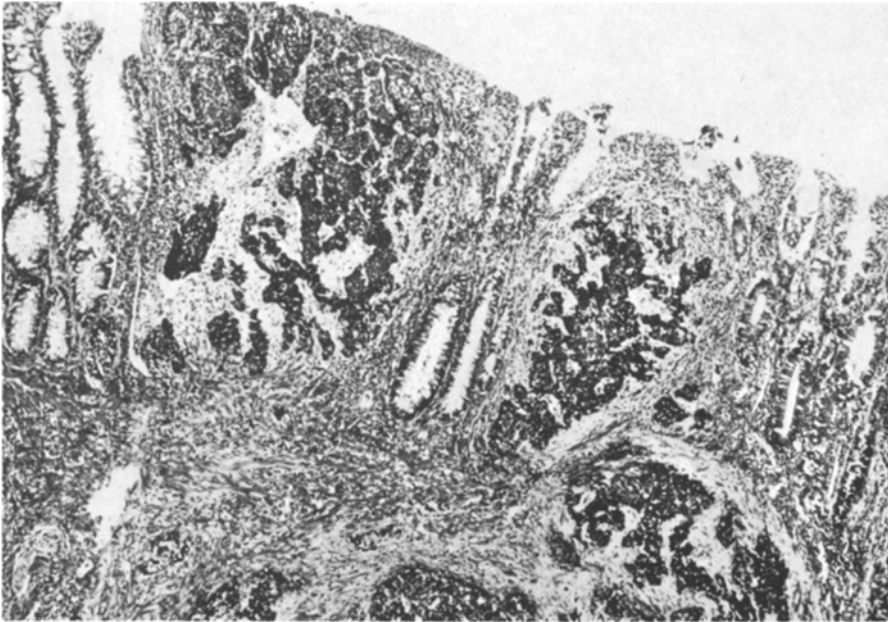


**Abb. 8.** Adeno-villöse (polypoide) Dysplasie. Hämatoxylin-Eosin. 65 × (Fall 14; J.Nr. 688/71)

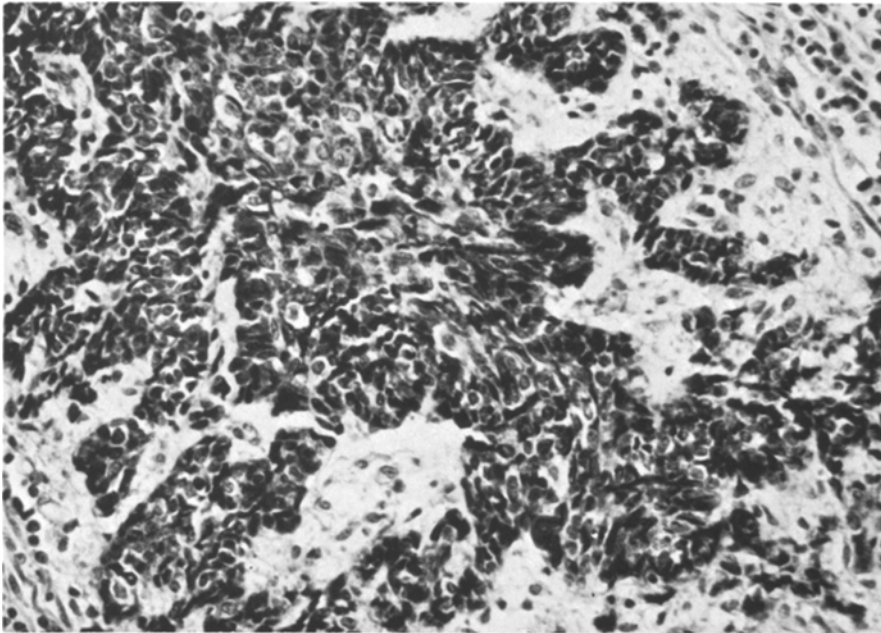


**Abb. 9.** Totale Proctocolitis ulcerosa mit adenomatösen (polypoiden) Schleimhautproliferationen im Colon descendens (Fall 7; J.Nr. 3.274/77)

Epithelläsionen waren (Tabelle 1 — 3). Bei diesen waren auch die Biopsien negativ (Fall 9 und 13). Bei einem Patienten (Fall 6) mit 10jähriger Colitisanamnese und Zustand nach Hemicolektomie wurde im Bereich der Proctodäaldrüsen ein *basaloides Carcinom* (Otto u. Mitarb., in Vorbereitung) mit unterminierender Infiltration der Rectumschleimhaut gefunden (Abb. 10 und 11). In mehrfachen



**Abb. 10.** Basaloides Carcinom der Proctodäaldrüsen mit unterminierender Infiltration der Rectumschleimhaut. Hämatoxylin-Eosin. 120  $\times$  (Fall 6; J.Nr. 35.534/76)



**Abb. 11.** Basaloides Carcinom, Ausschnittsvergrößerung aus Abb. 10. Hämatoxylin-Eosin. 520  $\times$

Rectumbiopsien war immer nur eine atypische Basalzellproliferation nachgewiesen worden; das Carcinom wurde bioptisch nie erfaßt.

*Proctocolektomie-Gruppe.* Unter den 39 nachträglich untersuchten Operationspräparaten waren lediglich 3 mit präcancerösen Epithelläsionen, und zwar bei einem Patienten mit einer Colitisanamnese von 5 und bei 2 Patienten mit einer Krankheitsdauer von 9 Jahren. Die Veränderungen waren multifokal, jeweils im Recto-Sigmoid und im Colon descendens bzw. transversum entwickelt. Sie bestanden in atypischen Basalzellproliferationen und adenomatösen Dysplasien.

Diskussion

Etwa 45–50% aller Colitis-Carcinome sind im Rectum und Colon sigmoideum entwickelt (Tabelle 4). In 20–25% finden sich Doppelcarcinome, wobei vor allem Colon transversum und Rectum betroffen sein sollen (Übersichten: Motet, 1971; Riddell, 1976).

Die Prognose der Colitis-Carcinome ist vergleichsweise schlecht. Slaney und Brooke fanden 1959 in einer Literaturzusammenstellung von 304 Colitis-Carcinomen eine 5-Jahres-Überlebensrate von nur 18,6%. Hinton errechnete 1966 aus dem Material des St. Mark's Hospital in London

Tabelle 4. Die Lokalisation der Colitis-Carcinome. Literaturübersicht

Autoren	Car- cinome (total)	Coecum	Colon ascend.	Flex. hepat.	Colon trans.	Flex. lien.	Colon descend.	Rectum Sigma	Ohne Lokali- sations- angabe
Bargen et al. (1954)	178	17	5	3	15	7	10	70	51
Thorlakson (1956, 1958)	17	1	1	1	1	1	1	11	—
Goldgraber et al. (1958 a, b)	14	1	—	1	3	—	1	8	—
Slaney und Brooke (1959)	18	—	2	1	1	—	1	12	1
Dawson und Pryse- Davies (1959)	20	1	1	—	2	—	1	11	3
Rosenqvist et al. (1959)	26	3	—	2	6	5	—	10	—
Edling und Eklof (1961)	43	6	5	4	6	4	4	14	—
Russell und Hughes (1961)	26	1	2	2	6	1	2	12	—
Hinton (1966)	44	1	—	2	9	4	5	23	—
Riddell (1976)	111	6	3	5	19	10	12	56	—
	497	37 7,5%	19 3,8%	21 4,2%	68 13,7%	32 6,4%	37 7,5%	227 45,7%	55 11,1%

eine 5-Jahresrate von immerhin 40%, während Hultén et al. (1972) wiederum eine absolute 5-Jahres-Überlebensrate von nur 25% fanden.

Eine wesentliche Verbesserung der Prognose kann derzeit nur erreicht werden, wenn es gelänge, das Colitis-Carcinom in seiner frühesten Manifestation zu erfassen. Als brauchbares *Screeningverfahren* hat sich der bioptische Nachweis von sog. *präcancerösen Epithelläsionen* (Dysplasien) erwiesen (Morson und Pang, 1967; Hultén et al., 1972; Yardley und Keren, 1974; Myrvold et al., 1974; Otto und Gebbers, 1976).

Der Begriff der präcancerösen Epithelläsion bzw. -dysplasie ist umstritten (ausführliche Diskussion bei Hamperl, 1974). Fraglos ist er vieldeutig und eine scharfe Grenzziehung zwischen Präcancerose bzw. Dysplasie und Carcinomen ist zumindest mit ausschließlich histomorphologischen Methoden nicht oder nicht immer möglich (vgl. Koss, 1974; Grundmann, 1976). Die Schwierigkeiten einer exakten Definition des Präcancerosebegriffes spiegeln sich nicht zuletzt in der Vielfalt der sicher nur teilweise synonym verwandten Begriffe wieder. So werden in der Literatur präcanceröse Epithelläsionen (des Intestinaltraktes) als *Dysplasie*, als „*in situ-Anaplasie*“ (Riddell, 1976) oder als „*in situ-Carcinom*“ (Evans und Pollock, 1972) beschrieben. In der neueren (amerikanischen) Literatur wird zudem der Begriff der Präcancerose mehr und mehr durch den des „*Carcinoma in situ*“ ersetzt (Lit.: Hamperl, 1974), wobei letzterer allerdings nicht mehr in der ursprünglichen Fassung Broders' (1932), nämlich im Sinne eines „eben entstandenen, noch ausschließlich im Epithel lokalisierten (echten) Carcinoms“, gebraucht wird. Colo-rectale Carcinome, die ausschließlich innerhalb der Tunica mucosa entwickelt sind, werden einerseits als Carcinomata in situ (offenbar in Analogie zur Portio), andererseits und in Analogie zum Magen als Frühcarcinome („*early rectal cancer*“) (Morson, 1966a, b, 1968, 1971) beschrieben. Gleiches gilt übrigens auch für die sog. fokalen Carcinome (= „severe epithelial atypia“) in neoplastischen Polypen: „The earliest (least advanced) form in which colorectal carcinoma can be recognized is intramucosal carcinoma (carcinoma in situ)“ (Wolff und Shinya, 1975). Das Carcinoma in situ (etwa der Portio oder des Larynx) ist, als gesteigert atypisches Epithel, ein proliferativer Prozeß, der tatsächlich nur innerhalb des Epithelverbandes (intraepithelial) angetroffen wird. In strenger Anlehnung an diese Definition wäre das Carcinoma in situ des Intestinaltraktes ein Carcinom innerhalb der Lamina epithelialis mucosae, etwa zu vergleichen mit dem Befund der „intraepithelialen Anaplasie“ von Fenoglio und Pascal (1973). Ein derartiger Befund besitzt u.E. keine Relevanz hinsichtlich seiner *klinischen Anwendbarkeit*. Die Tunica mucosa (= Lamina epithelialis mucosae und Stratum proprium mucosae) kann mithin nicht die dem „in situ-Carcinom“ zugeordnete Struktur sein. Hochgradige Epithelatyypien mit Proliferationstendenzen, die innerhalb der Tunica mucosa entwickelt sind, entsprechen Frühcarcinomen mit allen therapeutischen Konsequenzen eines Carcinoms. Für derartige Fälle ist mit dem Dysplasie-begriff *keine* adäquate Befundbeschreibung mehr gegeben.

Die bisher vorliegenden Untersuchungen bezüglich der präcancerösen Epitheldysplasien sind zumeist *retrospektive* Studien. Nach unserer Kenntnis der Literatur haben lediglich Lennard-Jones et al. 1974 eine prospektive Studie publiziert. Sie fanden unter 171 Colitis-Patienten 14 mit Epitheldysplasien in der Rectumschleimhaut. Bei 6 dieser 14 Patienten dauerte die Colitisanamnese weniger als 10 Jahre. Bei 7 Patienten waren die epithelialen Dysplasien nur inkonstant und allenfalls leichtgradig entwickelt. Eine operative Intervention erfolgte nicht. Bei den übrigen 7 Patienten wurde eine Colektomie durchgeführt. 4 Patienten waren tumorfrei, 3 hatten ein Carcinom, 2 davon im Stadium Dukes A, einer im Stadium Dukes B. Röntgenologisch waren die Tumoren nicht erfaßt worden.

In unserem Colitismaterial konnten wir 20 Patienten mit langjährigen Anamnesen über einen vergleichsweise großen Zeitraum bioptisch kontrollieren (Tabelle 1). Der Nachweis schwerer Epitheldysplasien führte bei 7 Patienten schließlich zur Proctocolektomie, wobei zwischen dem erstmaligen Nachweis der Epitheldysplasien und der Proctocolektomie im Durchschnitt noch 2 Jahre vergingen.

Diese bemerkenswert lange Latenz ist im wesentlichen wohl darauf zurückzuführen, daß es den Patienten zum Zeitpunkt des erstmaligen Nachweises der Epitheldysplasien verhältnismäßig gut ging (weitgehend beschwerdefreies Intervall) und sie insofern nicht von der Notwendigkeit der totalen Proctocolektomie zu überzeugen waren.

Zwei dieser 7 Patienten hatten ein Carcinom (Fall 5 und 17): einmal im Sigma (Dukes A), zum anderen ein Doppelcarcinom im Sigma und im Bereich der linken Colonflexur (Dukes A und B). Die übrigen 5 Resektionspräparate waren tumorfrei.

Bei einem weiteren Carcinom-Patienten (Fall 18) wurde die Proctocolektomie infolge einer toxischen Colondilatation durchgeführt.

Ein Vergleich der einzelnen bioptischen Entnahmeorte mit den nachfolgenden Proctocolektomiepräparaten zeigt, daß Epitheldysplasien sowohl in der unmittelbaren Umgebung der Carcinome als auch von diesen weit entfernt entwickelt sein können. Auch Hultén et al. (1972) fanden unter 25 Colitiscarcinom-Patienten 22 mit Epitheldysplasien, von denen lediglich bei 12 Patienten die carcinom-suspekten Läsionen in unmittelbarer Nähe der Carcinome (sozusagen „perifokal“) gefunden worden waren. Die ganz offensichtlich syn- und metachrone multizentrische Entwicklung der präcancerösen Epitheldysplasien erhöht vor allem bei Anwendung *colonoskopischer Biopsietechniken* die Effizienz dieser Screeningmethode. Die alleinige Rectumbiopsie liefert wahrscheinlich zu oft falsch negative Befunde (Evans und Pollock, 1972).

Carcinom-suspekte Schleimhautläsionen (makroskopischer Aspekt) sind:

1. eine sog. *flache*, deutlich verdickte und von pseudo-polypös-entzündlichen Auffaltungen freie Mucosa von z.T. perlmutartiger Beschaffenheit und ohne Hämorrhagien oder durchscheinende Gefäßzeichnung;
2. eine *villös* aufgefaltete Schleimhaut mit beetartig entwickelten, flach-„verrucösen“ oder samtartigen Mucosabereichen;
3. eine sog. *adenomatös-polypoide* Mucosa, wobei meist nur singuläre polypoide Läsionen in einer ansonsten opaque erscheinenden Schleimhaut (wie l.) gefunden werden. Die Singularität der polypoiden Läsion (Abb. 9) und die angrenzende flache, aber deutlich verdickte Mucosa sprechen auch aus colonoskopischer Sicht gegen entzündlich-granulomatöse Pseudopolypen.

In der zeitlichen Zuordnung der verschiedenen präcancerösen Epithelläsionen zur Colitisanamnese fällt auf, daß die in ihrer biologischen Bedeutung nicht restlos geklärten epidermoiden Metaplasien (vgl. auch: Fenoglio und Pascal, 1973) und atypischen Basalzellproliferationen verhältnismäßig früh, nach 6 und 11,8 Colitisjahren nachweisbar sind, während adenomatöse und villöse Dysplasien erst nach längerer Krankheitsdauer auftreten (Tabelle 2). Dennoch konnten wir im Einzelfall keine Progression der jeweiligen Dysplasieform nachweisen. Ebenso wenig fanden wir regressive Veränderungen einmal beobachteter Dysplasien. Das Nebeneinander verschiedener histologischer Dysplasieformen (etwa atypische Basalzellproliferation und tubulo-villöse Läsionen) läßt sich, auch unter Berücksichtigung des Zeitfaktors, *nicht* als fortschreitende Entdifferenzierung einer bestimmten Dysplasieform erklären. Die in ihrer biologischen Wertigkeit offenbar unterschiedlichen Dysplasieformen können sowohl syn- als auch

metachron auftreten. Es fällt indessen auf, daß Adenocarcinome *immer* mit adenomatösen und/oder villösen Dysplasien, nie jedoch nur mit atypischen Basalzellproliferationen kombiniert waren.

Im Nachweis präcanceröser Epithelläsionen sehen wir eine begründete Indikation zur Proctocolektomie, wenn es sich um adenomatöse und/oder villöse Dysplasieformen handelt.

Die wiederholt diskutierte „prämaligne Phase“ (Yeomans, 1927; Übersicht bei Riddell, 1976) ist in ihrem zeitlichen Ablauf auch bei regelmäßigen Kontrolluntersuchungen *nicht* sicher einzugrenzen. Dennoch scheint es gerechtfertigt, beim Auftreten von nur atypischen Basalzellproliferationen abzuwarten, sofern die Möglichkeiten einer regelmäßigen Kontrolluntersuchung gegeben sind. Die beschriebenen Epitheldysplasien sind zunächst nur so etwas wie ein *Indikator*, der eine besondere carcinom-affine Vulnerabilität des Dickdarms signalisiert. Darin liegt ihre klinisch-praktische Bedeutung: der colitis-krankte Darm mit Epitheldysplasien ist in besonderem Maße carcinomgefährdet.

Für die technische Assistenz bei der Aufarbeitung der Biopsie- und Operationspräparate danken wir Fräulein C. Schürmann, für die klinischen Daten Herrn Prof. Dr. K. Müller-Wieland, I. Medizinische Klinik der Universität Hamburg, und Herrn Priv.-Doz. Dr. N. Soehendra, Abteilung für Allgemeinchirurgie der Chirurgischen Universitäts-Klinik Hamburg.

*Nachtrag bei der Korrektur* s.S. 276

## Literatur

- Bargen, J.A., Sauer, W.G., Sloan, W.P., Gage, R.P.: Development of cancer in chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology* **26**, 32–37 (1954)
- Broders, A.C.: Carcinomas in situ contrasted with benign penetrating epithelium. *J. Am. med. Ass.* **99**, 1670–1674 (1932)
- Crohn, B.B., Rosenberg, H.: The sigmoidoscopic picture of chronic ulcerative colitis (non-specific). *Am. J. med. Sci.* **170**, 220–228 (1925)
- Dawson, I.M.P., Pryse-Davies, J.: The development of carcinoma of the large intestine in ulcerative colitis. *Brit. J. Surg.* **47**, 113–128 (1959)
- Devroede, G.J., Taylor, W.F.: On calculating cancer risk and survival of ulcerative colitis patients with the life table method. *Gastroenterology* **71**, 505–509 (1976)
- Devroede, G.J., Taylor, W.F., Sauer, W.G., Jackman, R.J., Stickler, G.B.: Cancer risk and life expectancy of children with ulcerative colitis. *New Engl. J. Med.* **285**, 17–21 (1971)
- Edling, N.P., Eklof, O.: Distribution of malignancy in ulcerative colitis. *Gastroenterology* **41**, 465–466 (1961)
- Evans, D.J., Pollock, D.J.: In-situ and invasive carcinoma of the colon in patients with ulcerative colitis. *Gut* **13**, 566–570 (1972)
- Fahrländer, H.: Sind chronisch-entzündliche Darmkrankheiten Präkanzerosen? *Leber Magen Darm* **5**, 272–274 (1975)
- Fahrländer, H., Shalev, E.: Colitis ulcerosa. Verlaufsstudie anhand von 160 überdurchschnittlich 10½ Jahre beobachteten Fällen. *Dtsch. med. Wschr.* **99**, 2141–2147 (1974)
- Fenoglio, C.M., Pascal, R.R.: Adenomatous epithelium, intraepithelial anaplasia, and invasive carcinoma in ulcerative colitis. *Amer. J. dig. Dis.* **18**, 556–562 (1973)
- Goldgraber, M.B., Humphreys, E.M., Kirsner, J.B., Palmer, W.L.: Carcinoma and ulcerative colitis, a clinical-pathologic study. I. Cancer deaths. *Gastroenterology* **34**, 809–839 (1958a)
- Goldgraber, M.B., Humphreys, E.M., Kirsner, J.B., Palmer, W.L.: Carcinoma and ulcerative colitis, a clinical-pathologic study. II. Statistical analysis. *Gastroenterology* **34**, 840–846 (1958b)
- Goligher, J.C., DeDombal, F.T., Watts, J.M., Watkinson, G.: *Ulcerative colitis*. London: Baillière Tindall & Cassell 1968
- Grundmann, E.: Precancer-histology-Trends and prospects. *Z. Krebsforsch.* **85**, 1–11 (1976)



- Hamperl, H.: Praecancerose und Carcinoma in situ. In: Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. VI/5: Geschwülste I (redig. von E. Grundmann), S. 351–415. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1974
- Hemet, J., Ducastelle, T., Teniere, P., Jouanneau, P., Metayer, J., Chleq, Cl.: Les colites en amont des cancers. A propos de 7 observations. Sem. Hôp. Paris **52**, 2139–2145 (1976)
- Hinton, J.M.: Risk of malignant change in ulcerative colitis. Gut **7**, 427–432 (1966a)
- Hinton, J.M.: Carcinoma in ulcerative colitis. Proc. roy. Soc. Med. **59**, 632–633 (1966b)
- Hultén, L., Kewenter, J., Kock, N.G.: The long-term results of partial resection of the large bowel for intestinal carcinomas complicating ulcerative colitis. Scand. J. Gastroenterol. **6**, 601–604 (1971)
- Hultén, L., Kewenter, J., Åhrén: Precancer and carcinoma in chronic ulcerative colitis. A histopathological and clinical investigation. Scand. J. Gastroenterol. **7**, 663–669 (1972)
- Koss, L.G.: Morphology of cancer cells. In: Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. VI/5: Geschwülste I (redig. von E. Grundmann), S. 1–139. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1974
- Lennard-Jones, J.E., Misiewicz, J.J., Parrish, J.A., Ritchie, J.K., Swarbrick, E.T., Williams, Ch.B.: Prospective study of outpatients with extensive colitis. Lancet **1974/I**, 1065–1067
- Lewis, B., Morson, B.C., February, A.W., Hywel Jones, J., Misiewicz, J.J.: Abnormal lactic dehydrogenase isoenzyme patterns in ulcerative colitis with precancerous change. Gut **12**, 16–19 (1971)
- MacDougall, I.P.M.: The cancer risk in ulcerative colitis. Lancet **1964/II**, 655–658
- Morson, B.C.: Factors influencing the prognosis of early cancer of the rectum. Proc. roy. Soc. Med. **59**, 607–608 (1966a)
- Morson, B.C.: Cancer in ulcerative colitis. Gut **7**, 425–426 (1966b)
- Morson, B.C.: Precancerous and early malignant lesions of the large intestine. Brit. J. Surg. **55**, 725–731 (1968)
- Morson, B.C.: Precancerous conditions of the large bowel. Proc. roy. Soc. Med. **64**, 959–962 (1971)
- Morson, B.C., Pang, L.S.C.: Rectal biopsy as an aid to cancer control in ulcerative colitis. Gut **8**, 423–434 (1967)
- Mottet, N.K.: Histopathologic spectrum of regional enteritis and ulcerative colitis. In: Major Problems in Pathology, Vol. II. Philadelphia, London, Toronto: W.B. Saunders 1971
- Myrvold, H.E., Kock, N.G., Åhrén, C.: Rectal biopsy and precancers in ulcerative colitis. Gut **15**, 301–304 (1974)
- Otto, H.F., Gebbers, J.-O.: Epitheldysplasien bei Colitis ulcerosa. Histologische Möglichkeiten zur (Früh-)Erfassung der sog. Colitis-Carcinome. Langenbecks Arch. Chir. **341**, 99–110 (1976)
- Otto, H.F., Winkler, R., Gebbers, J.-O.: Das basaloide Carcinom der ano-rectalen Region. Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen an vier Tumoren. (In Vorbereitung).
- Riddell, R.H.: The precarcinomatous phase of ulcerative colitis. Current Topics in Pathology **63**, 179–219 (1976)
- Rosenqvist, H., Ohrling, H., Lagercrantz, R., Edling, N.: Ulcerative colitis and carcinoma coli. Lancet **1959/I**, 906–908
- Russell, I.S., Hughes, S.R.: Carcinoma of the colon complicating ulcerative colitis. Aust. New Zeal. J. Surg. **30**, 306–311 (1961)
- Slaney, G., Brooke, B.N.: Cancer in ulcerative colitis. Lancet **1959/II**, 694–698
- Thorlakson, R.H.: Carcinoma of the colon and rectum associated with chronic ulcerative colitis. Surg. Gynec. Obstet. **103**, 41–50 (1956)
- Thorlakson, R.H.: Chronic ulcerative colitis and carcinoma of the colon and rectum. Canad. J. Surg. **1**, 218–225 (1958).
- Tolot, F., Prost, G.: Colites et cancer. Lyon Médical **235**, 817–821 (1976)
- Wolff, W.I., Shinya, H.: Definitive treatment of “malignant” polyps of the colon. Ann. Surg. **182**, 516–525 (1975)
- Yardley, J.H., Keren, D.F.: “Precancer” lesions in ulcerative colitis. A retrospective study of rectal biopsy and colectomy specimens. Cancer (Philad.) **34**, 835–844 (1974)
- Yeomans, F.C.: Carcinomatous degeneration of rectal adenomas. Report of seven cases. J. Am. med. Ass. **89**, 852–854 (1927)

### Nachtrag bei der Korrektur

Lennard-Jones et al. (1977) haben im Dezemberheft von Gastroenterology eine prospektive Langzeitstudie zur *histologischen* „Früherfassung“ von Colitis-Carcinomen publiziert. Die sehr sorgfältig durchgeführten Untersuchungen zeigen erneut, daß Colitis-Carcinome in aller Regel mit schweren Epitheldysplasien kombiniert sind und daß der wiederholte Nachweis schwerer Epitheldysplasien die Indikation zur Proctocolektomie zumindest erleichtert. Unter 229 Colitis-Patienten fanden die Autoren bei 13 Patienten in insgesamt 32 colonoskopischen Biopsien schwere Epitheldysplasien. Sieben dieser Patienten wurden operiert; in 4 Fällen fand sich ein Carcinom (DUKES A). Dagegen konnte in einer Gruppe mit nur mittelschweren Dysplasien bei 5 operierten Patienten lediglich ein Carcinom verifiziert werden, während unter den leichten Dysplasien kein Carcinom entwickelt war (vgl. auch Dobbins, 1977).

Lennard-Jones, J.E., Morson, B.C., Ritchie, J.K., Shove, D.C., Williams, C.B.: Cancer in colitis: assessment of the individual risk by clinical and histological criteria. *Gastroenterology* **73**, 1280–1289 (1977)

Dobbins, W.O. III.: Current status of the precancer lesion in ulcerative colitis. *Gastroenterology* **73**, 1431–1433 (1977)