Diplomarbeit

Polypen- und Adenomdetektionsraten bei Männern und Frauen in den verschiedenen Regionen des Kolons: Endoskopische und histologische Befunde auf Basis der Paris-Klassifikation

eingereicht von
Johannes Ludwig Klein

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)

an der
Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinik für Innere Medizin - Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie
LKH Univ.- Klinikum Graz unter der Anleitung von Betreuer

Univ. Prof. Dr. med. univ. Heinz Hammer

Graz, 26. Jänner 2015

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, 26. Jänner 2014 *Johannes Ludwig Klein eh*

Danksagung

Herzlichen Dank gilt zunächst natürlich meinem Diplomarbeitsbetreuer Univ.- Prof. Dr. med. univ. Heinz Hammer für die hervorragende Betreuung, während der Zeit der Entstehung dieser Arbeit. Vielen Dank auch noch einmal an dieser Stelle, für die Möglichkeit der Teilnahme an den Kongressen in Villach, Wien und Berlin.

Ein großes Dankeschön gilt natürlich ebenso meinen Eltern, Gunda und Dieter Klein, für die jahrelange finanzielle und ideelle Unterstützung, ohne die mein Studium, sowie mein ganzer bisheriger Lebensweg in dieser Form nicht möglich gewesen wäre.

Last but not least möchte ich allen Grazer Freunden und Weggefährten für fünf wundervolle Jahre in dieser schönen, umtriebigen Stadt danken: Jirko, Gabriel, Sven, Sandra, Christoph, Tanja, Rainer, Matias, Ömer, Halil, Harumol, Igor, Manuela, Alexander, Andreas, Manfred, Hellmuth und allen anderen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 6
Abbildungsverzeichnis 7
Tabellenverzeichnis 8
Zusammenfassung 9
Abstract 11
1 Einleitung 13
1.1 Kolorektale Neoplasien 13
1.1.1 Epidemiologie des Kolorektalen Karzinoms 13
1.1.2 Ätiologie, Pathogenese und Risikofaktoren des KRK 13
1.1.3 Der Begriff "Polyp", Paris-Klassifikation, PDR und ADR 14
1.1.4 Histopathologie von Kolonpolypen 17
1.2 Prävention maligner kolorektaler Neoplasien 18
1.2.1 Die Koloskopie 19
1.2.2 Die Sigmoidoskopie 19
1.2.3 Andere Screeningmethoden 20
1.3 Qualitätsparameter der Koloskopie 22
1.3.1 Qualitätsindikatoren 22
1.3.2 Adenoma-Detection-Rate (ADR) und Polyp-Detection-Rate (PDR) 24
1.4 Anatomische Lokalisation kolorektaler Neoplasien 26
1.5 Ziele der Studie 27
2 Methoden 28
2.1 Datenerhebung 28
2.2 Definition der Indikationsstellung 29
2.3 Untersuchungssetting 30
2.5 Statistische Auswertung 31
3 Ergebnisse 31
3.1 Patientenkollektiv 31
3.2 Polypendetektionsrate (PDR) 35
3.3 Adenomdetektionsrate (ADR) 38
3.4 Verteilung der Adenome über die einzelnen Darmabschnitte 40

3.4 Zusammenhänge zwischen Durchmesser, Histologie, Form (Klassifikation) und Verteilung im Kolon bei allen Polypen und bei Adenomen 41

3.5 Form von Adenomen in unterschiedlichen Regionen des Kolons 45

3.6 Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede 46

3.7 Vorhersagekraft der Befunde des linken Kolon für das rechte Kolon und das Kolon transversum 49

4 Diskussion 51

4.1 Warum lassen sich PatientInnen koloskopieren ? 51

4.1.1 Einfluss des Geschlechts auf die Koloskopieindikation 52

4.2 PDR und ADR als Qualitätsparameter - was muss berücksichtigt werden? 53

4.3 Welches Alter ist sinnvoll für ein erstes Screening ? 54

4.4 ADR und PDR in den einzelnen Darmabschnitten 57

4.5 Verteilung der Adenome im Kolon: Häufigkeit proximaler Adenome im Vergleich zu anderen Studien 58

4.6 Häufigkeit von kleinen und flachen Adenomen - Folgen für die klinische Praxis 61

4.7 Effektivität der Sigmoideoskopie 62

4.8 Limitationen der Studie 63

4.9 Zusammenfassung der Diskussion 64

Literaturverzeichnis 66

Abkürzungsverzeichnis

ADR	Adenomdetektionsrate
APDRQ	Adenom-zu-Polypen-Detektionsratenquotient
ASGE	American Society for Gastrointestinal Endoscopy
bzgl.	bezüglich
c.a.	Zirka
CIR	Cecum-intubation-rate, Zökumintubationsrate
CT	Computertomographie
D.	Diagnostik
DNA	Deoxyribonucleic Acid
ESGE	European Society for Gastrointestinal Endoscopy
evtl.	Eventuell
FOBT	Fecal Occult Blood Test, fäkaler okkulter Bluttest
gFOBT	guaiac Fecal Occult Blood Test
HNPCC	Hereditary non-polyposis colon cancer
iFOBT	immunochemical Fecal Occult Blood Test
IMAH	Institut für morphologische Analytik und Humangenetik
KRK	Kolorektales Karzinom
m	männlich
M2-PK	M2-Pyruvatkinase
MR	Magnetresonanz
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
PDR	Polypendetektionsrate
PEG	Polyethylenglykol
RDS	Reizdarmsyndrom
Scr.	Screening
SSA	Sessiles serratiertes Adenom
Sur.	Surveillance
TSA	Traditionelles serratiertes Adenom
w	weiblich
z.B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Schematische Darstellung der Paris-Klassifikation (6) 15
Abbildung 2 0-Ip - Polyp 16
Abbildung 3 0-Is - Polyp 16
Abbildung 4 0-IIa-Polyp 16
Abbildung 5 Aufteilung des Patientenkollektivs auf sechs Altersgruppen..... 32
Abbildung 6 Häufigkeit von Koloskopieindikationen in den Altersgruppen 34
Abbildung 7 Anzahl der Patienten zu den jeweiligen Indikationen mit Altersverteilung..... 34
Abbildung 8 Abhängigkeit der Polypendetektionsrate vom Patientenalter und Geschlecht. 36
Abbildung 9 PDRen in einzelnen Darmabschnitten in Prozent..... 38
Abbildung 10 Adenomdetektionsraten nach Altersgruppen und Geschlecht..... 39
Abbildung 11 ADRen für die einzelnen Darmabschnitte..... 40
Abbildung 12 Verteilung der Adenome über dem Darm - prozentuale Werte und absolute Zahlen..... 41
Abbildung 13 Zahl der Polypen sortiert nach Durchmesser und Lokalisation im Kolon 43
Abbildung 14 Häufigkeit von Adenomhistologie bei Typ I und Typ II Polypen..... 44
Abbildung 15 Verteilung von Typ I und Typ II Adenomen über die einzelnen Darmabschnitte 45
Abbildung 16 Verteilung von Typ I und Typ II Adenomen über die einzelnen Darmsegmente..... 46
Abbildung 17 Verteilung der Adenome auf die Darmabschnitte bei Männern und Frauen..... 49
Abbildung 18 Adenombefunde bei Patienten ohne Befunde im linken Kolon..... 50

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Zahl der Koloskopien: Verteilung nach Geschlecht, Indikations- und Altersgruppen. 33
Tabelle 2 PDR und ADR nach Koloskopieindikation 37
Tabelle 3 Zahl und prozentuale Anteile der Adenome in den Darmsegmenten, in steigender Reihenfolge nach Zahl der Adenome im jeweiligen Segment..... 40
Tabelle 4 Verteilung von Adenomen und Hyperplasien auf die Polypentypen 42
Tabelle 5 Zusammenhänge zwischen Polypendurchmesser und Histologie, Form (Parisklassifikation) und Lokalisation..... 42
Tabelle 6 Häufigkeiten von Typ I und Typ II Polypen in den verschieden Altersgruppen 46
Tabelle 7 Typ I und Typ II - Adenome: Verteilung auf Frauen (w) und Männer (m), Altersgruppen und Indikationsgruppen (D…Diagnostik, Scr…Screening, Sur…Surveillance) 47
Tabelle 8 Altersunterschiede in der Lokalisation von Adenomen (Relative Verteilung)..... 48
Tabelle 9 Häufigkeiten von Polypenklassifikationen bei den Geschlechtern 48
Tabelle 10 PDR, ADR und APDRQ für die einzelnen Kolonabschnitte 57

Zusammenfassung

Hintergrund & Ziele: Ziele der Studie sind es geschlechts- und altersspezifische Unterschiede in Typus, Größe, Histologie und Lokalisation von Polypen des Kolons zu erfassen, um daraus neue Schlussfolgerungen und Denkansätze für die wissenschaftliche Diskussion bezüglich der Koloskopie und deren Einsatz in Präventionsprogrammen zu erlangen. Im Fokus standen folgende Fragestellungen: "PDR" und "ADR" als Qualitätsindikatoren in der Koloskopie und deren Beeinflussung durch andere Parameter **(1)**. PDR und ADR für die einzelnen Kolonregionen **(2)**. Welches Alter ist sinnvoll für eine erste KRK-Screeninguntersuchung bei Männern und Frauen **(3)**? Häufigkeit von Adenomen in proximalen Segmenten des Kolons **(4)**. Häufigkeit von adenomatösen Histologien in kleinen und flachen Läsionen **(5)**. Was implizieren die gesammelten Daten bezüglich der Effektivität der Sigmoideoskopie? **(6)**.

Methoden: Die retrospektive Studie greift auf Patientendaten zurück, die aus Untersuchungen aus den Jahren 2010 bis 2013 stammen, die von einem Untersucher an einer Grazer Privatklinik durchgeführt wurden. Insgesamt wurden Daten von 698 Patienten bzw. 704 Koloskopien ausgewertet. Die Studie wurde vom Ethikkomitee der der Medizinischen Universität Graz bewilligt.

Ergebnisse: "PDR" und "ADR" erreichen ihr Maximum jeweils bei Surveillancekoloskopien (87% bzw. 51%), gefolgt von Screeningkoloskopien (79%/40%) und diagnostischen Koloskopien (63%/32%) **(1).** Die PDR korreliert in den distalen Abschnitten des Kolons nicht mit der ADR (APDRQ=0,31) im Gegensatz zum proximalen Kolon (0,70/0,61) **(2).** Die ADR ist bei Frauen und Männern unter 50 Jahren annähernd gleich (17%/18%). Erst ab dem 50. Lebensjahr ist die ADR bei Männern deutlich höher (32%/54%) **(3).** Adenome liegen deutlich gehäuft im proximalen Kolon vor (63%) **(4).** Ein Großteil der Adenome entsprechen den Größenkategorien "minute" und "small" und sind flach **(5).** 72 von 273 (26%) Adenomträgern wären bei einer Sigmoideoskopie als unauffällig befundet worden **(6).**

Schlussfolgerungen: PDR und ADR sind neben Faktoren wie Alter und Geschlecht auch Abhängig von der Koloskopieindikation **(1).** Im distalen Kolon

muss mit einem weitaus höheren Anteil von hyperplastischen Polypen im Verhältnis zu adenomatösen Polypen gerechnet werden, wodurch die PDR für das distale Kolon als Surrogatparameter unbrauchbar wird **(2).** Die ermittelten Daten bezüglich der ADR, implizieren ein sinnvolles Einstiegsalter in ein KRK-Screeningprogramm von 50 Jahren für beide Geschlechter **(3).** Der überproportionale Anteil von proximalen, flachen und kleinen Adenomen ist auffällig; deren Rolle in der klinischen Praxis sollte durch weitere Studien evaluiert werden **(4/5).** Die Daten postulieren eine weitaus geringere Effektivität der Sigmoidoskopie im Vergleich zur Koloskopie als Mittel zur Vorsorgeendoskopie **(6).**

Abstract

Background & Aims: Our aim was to evaluate gender and age specific differences regarding type, size, histology and localization of colonic polyps. This should increase the knowledge base for scientific discussion regarding colonoscopy and its use in cancer-prevention programs. Following issues were in focus: PDR and ADR as quality indicators in colonoscopy and their interference with other parameters **(1)**. PDR and ADR for the colonic regions **(2)**. What is a meaningful age for a first screening examination in men and women **(3)**? Frequency of adenomas in the proximal segments of the colon **(4)**. Frequency of an adenomatous histology in small and flat lesions **(5)**. What are the implications of the collected data regarding the accuracy of sigmoidoscopy? **(6)**

Methods: In this retrospective study I used data out from documentations of colonoscopies performed in the years 2010 to 2013. They have been performed in an Austrian private hospital by a single endoscopist. Data from 698 patients and 704 colonoscopies have been collected. The study was approved by the local ethics commitee.

Results: PDR and ADR are reaching their peak in surveillance colonoscopies (87%/51%), followed by screening colonoscopies (79%/40%) and diagnostic colonoscopies (63%/32%) **(1)**. PDR is not well correlating with ADR in the distal colonic regions (APDRQ=0,31) in contrast to proximal colonic regions (0,70/0,31) **(2)**. For men and women under 50 years of age, the ADR is roughly equal (17%/18%). Over 50 years of age, men have a significantly higher ADR than women (32%/54%) **(3)**. Adenomas are more common in proximal colonic regions (63%) **(4)**. A majority of adenomas are small or minute and flat **(5)**. In 72 of 273 (26%) people with adenomas, their adenomas would have been missed with sigmoidoscopy **(6)**.

Conclusions: PDR and ADR are depending on factors like age, sex and colonoscopy indication **(1)**. Hyperplastic polyps are - in relation to adenomas - more likely to be in the distal colon than in the proximal colonic regions. This makes PDR meaningless as a surrogatparameter for ADR in the distal colon **(2)**. The collected data regarding ADR are implicating a meaningful age for a first

screening colonoscopy in the age of 50 for both sexes **(3)**. The high proportion of proximal, flat and small adenomas is remarkable; its role in clinical praxis should be evaluated in further studies **(4/5)**. The collected data suggest a lower accuracy of sigmoidoscopy compared to colonoscopy as a tool for screening endoscopy **(6)**.

1 Einleitung

1.1 Kolorektale Neoplasien

1.1.1 Epidemiologie des Kolorektalen Karzinoms

Europaweit variieren die Inzidenzraten für das Kolorektale Karzinom (KRK) zwischen unter 20 am Beispiel Griechenlands und über 40/100.000 pro Jahr in Deutschland. Bei Frauen stellt das KRK die zweithäufigste Krebserkrankung nach dem Mammakarzinom dar - Männer erkranken nur am Prostatakarzinom häufiger. Etwa 90 % der KRK treten nach dem 50. Lebensjahr auf. Ca. 75 % aller Karzinome treten in der Normalbevölkerung auf, die keiner besonderen Risikogruppe oder familiären Belastung zuzuordnen ist. Das Lebenszeitrisiko beträgt hier etwa 6% für Menschen über 40 Jahre (1).

Für Österreich gelten laut "Statistik Austria" folgende Zahlen: Mit 13 % aller Krebserkrankungen ist das KRK hier die dritthäufigste Krebserkrankung bei Männern und mit 11 % die zweithäufigste bei Frauen. Die altersstandardisierte Inzidenz fiel in Österreich in den letzten zehn Jahren um ca. 25 % auf eine Inzidenz von 26,8 pro 100.000. Die Mortalitätsrate ist um 30 % auf 11,7 pro 100.000 Einwohner gesunken (2).

In Ländern der dritten Welt zeigen sich stets niedrigere Neuerkrankungsraten, als in hochindustrialisierten Ländern mit sogenannten westlichem Lebensstil: So wird beispielsweise die Inzidenz in Nigeria mit 3,4 pro 100.000 und in Conneticut (USA) mit 35,8 pro 100.000 Einwohner angegeben (3).

1.1.2 Ätiologie, Pathogenese und Risikofaktoren des KRK

Nur etwa 10% der auftretenden Fälle lassen sich als genetisch beeinflusst identifizieren. Dazu zählen z.B. PatientInnen mit gehäuften kolorektalen Karzinomen in der Familienanamnese, familiärer adenomatöser Polyposis (FAP) oder Lynch - Syndrom ("Hereditary nonpolyposis Colorectal Cancer",HNPCC). Weiters können Ernährungsfaktoren, wie z.B. ballaststoffarme, fleischreiche

Ernährung, Adipositas oder hoher Alkoholkonsum die Krankheitshäufigkeit in negativer Weise beeinflussen. Als Risikoerkrankungen gelten z.B. chronisch-entzündliche Darmerkrankungen oder kolorektale Adenome. Lebensalter und hoher Nikotinkonsum gelten als weitere Risikofaktoren. Es wurden aber auch protektive Faktoren - zum Beispiel eine längerfristige Einnahme von NSAR-Präparaten identifiziert (1).

In 70 bis 80 % der Fälle entstehen KRK aus intraepithelialen Neoplasien in Form von Adenomen. Man spricht hier von der sog. Adenom - Karzinom - Sequenz. Dabei steht am Anfang des pathogenetischen Weges eine Mutation bzw. Verlust des APC-Tumorsuppressorgens. In weiterer Folge führen Mutationen des K-RAS-Onkogens, des DCC-Tumorsuppressor-Gens und des p53-Tumorsuppressor-Gens zur Entstehung eines Karzinoms. Diese Akkumulation von Aktivierungen von Onkogenen und Inaktivierungen von Tumorsuppressorgenen dauert etwa 10 Jahre, bis sich schließlich unter Umständen ein maligner Tumor entwickelt.

In 20 bis 30 % der Fälle entwickeln sich Karzinome über einen alternativen, serratierten Karzinogeneseweg. Initial finden hier Mutationen der Protoonkogene BRAF und KRAS statt (4).

1.1.3 Der Begriff "Polyp", Paris-Klassifikation, PDR und ADR

Der Ausdruck "Polyp" ist klassischerweise ein klinischer Oberbegriff für alle Strukturen, die über die Dickdarmschleimhaut erhaben sind (4). Das heißt, dass unter diesen Ausdruck alle histopathologischen Befunde fallen, die im Rahmen der Arbeit erfasst wurden (Schleimhauthyperplasien, Adenome, gemischte Polypen und serratierte Adenome). Polypen mit einer Größe bis 5 mm werden in der Literatur als "diminutive" - also winzige Polypen und Polypen mit einem Durchmesser zwischen 6 und 9 mm als "small" bezeichnet (5).

Klassifikation von Kolonpolypen

Durch Verbesserung der endoskopischen Diagnostik, wurde der umgangssprachliche Begriff des Polypen zunehmend auch durch flache

neoplastische Läsionen erweitert. Im Dezember 2002 trat in Paris eine internationale Arbeitsgruppe aus Endoskopikern, Chirurgen und Pathologen zusammen, um die Nützlichkeit und klinische Relevanz einer Klassifikation von oberflächlichen Tumoren des Gastrointestinaltraktes zu evaluieren, die zuvor von einer japanischen Arbeitsgruppe ausgearbeitet worden war (6). Abbildung 1 gibt einen schematischen Überblick über die möglichen Klassifizierungen.

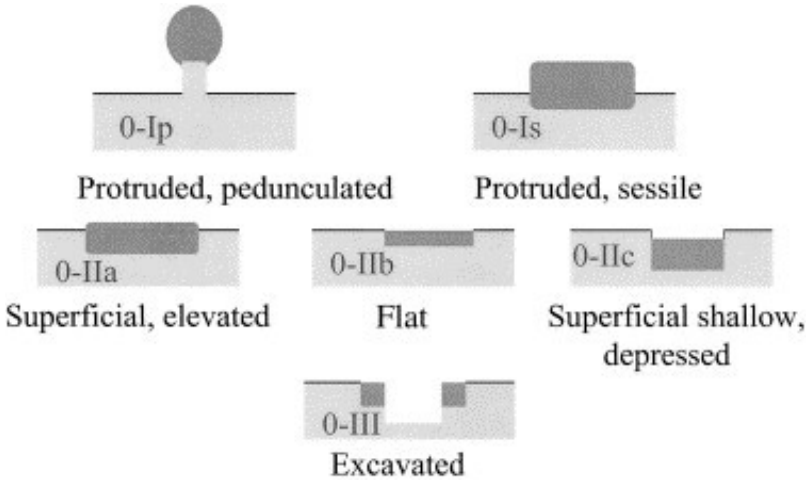

Abbildung 1 Schematische Darstellung der Paris-Klassifikation (6)

Der Klassifikationstyp "0" wird für Karzinome, benigne intraepitheliale Neoplasien (low grade oder high grade) und auch für nicht-neoplastische Läsionen verwendet, die unter Umständen eine neoplastische Komponente beinhalten könnten. Die "0-I -Typen" stehen für über die Schleimhaut herausragende Läsionen. 0-Ip-Läsionen sind über einen Stiel mit der Mukosa verbunden (siehe Abbildung 2). 0-Is-Polypen haben sessilen Charakter (siehe Abbildung 3). "0-II-Typen" sind Polypen mit eher flacher Oberflächenmorphologie. Hier wird zudem unter 0-IIa (superficial, elevated) (siehe Abbildung 4), 0-IIb (flat) und 0-IIc (superficial shallow, depressed) unterschieden.

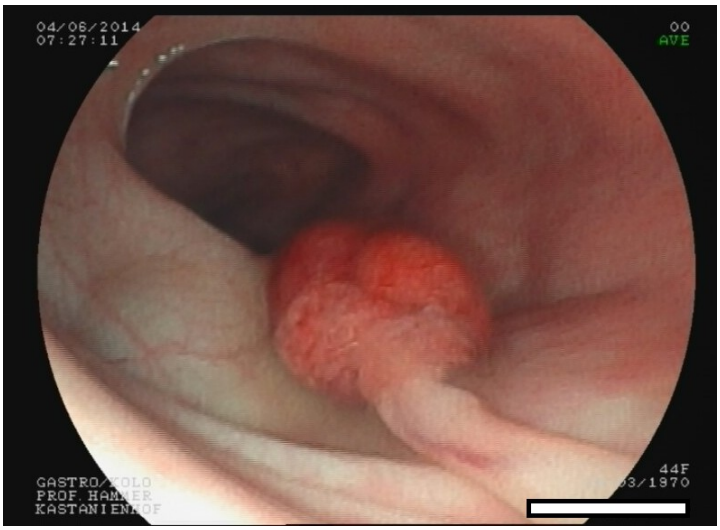

Abbildung 2 0-Ip - Polyp

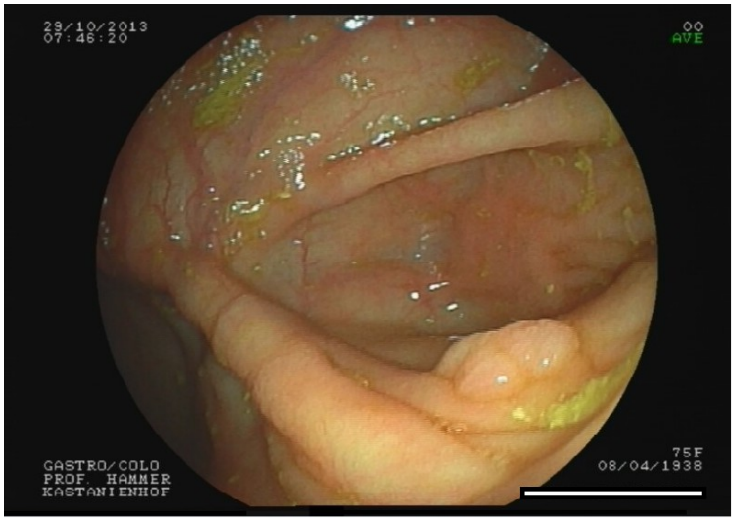

Abbildung 3 0-Is - Polyp

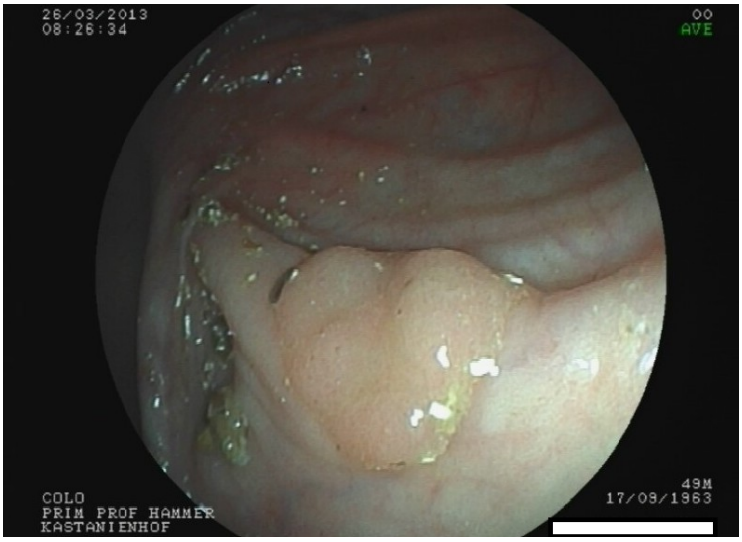

Abbildung 4 0-IIa-Polyp

Bei den "0-III"- Läsionen, handelt es sich um neoplasieverdächtige Läsionen, die in die Gewebsoberfläche hineinwachsen. Daher der Ausdruck "excavated" ("ausgehoben" bzw. "ulzeriert").

1.1.4 Histopathologie von Kolonpolypen

Von einem Kolonpolypen spricht man, bei einer Schleimhautvorwölbung ins Darmlumen hinein. Dies entspricht einer rein klinischen Definition und sagt primär nichts über die Dignität der Läsion aus. Ein Polyp kann prinzipiell vier unterschiedliche Histologien aufweisen:

- Entzündlicher Polyp: Entsteht aus Granulationsgewebe, z.B. nach Operationen oder bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.

- Hyperplastischer Polyp: Gewebshyperplasie ohne autonomes Wachstum.

- Neoplastischer Polyp: Epithelialer oder mesenchymaler Tumor. Häufigste Form ist hier eine vom Kolonepithel ausgehende Läsion - das Adenom, welches benigne ist. Neoplastische Tumore können allerdings auch maligne sein (Karzinom).

- Hamartom: Angeborene tumorartige Läsion.

Für die Prävention des KRK ist nur das Adenom relevant, da sich die meisten kolorektalen Karzinome daraus entwickeln (4).

Histopathologie der Adenome

Adenome zeigen eine Epitheldysplasie, bei der je nach Ausprägung zwischen einer low-grade oder eine high-grade Dysplasie unterschieden wird. Architektonisch teilt man Adenome in vier Typen ein:

Tubuläre Adenome bestehen aus verzweigten Tubuli und wachsen entweder gestielt ("protruded") oder breitbasig ("sessile").

Villöse Adenome haben eine finger- bzw. zottenförmige Architektur. An der Basis wachsen sie eher in die Breite und haben meist größere Durchmesser als tubuläre Adenome.

Tubolovillöse Adenome können als Mischform angesehen werden - sie haben sowohl tubulär, als auch villöse Architektur.

Bei den serratierten ("gezahnten") Adenomen werden mit sessilen serratierten Adenomen (SSA) und traditionellen serratierten Adenomen (TSA), zwei Subtypen unterschieden. SSA ähneln histologisch hyperplastischen Polypen und zeigen eine sägeblattartige Architektur. TSA ähneln tubulovillösen Adenomen, zeigen mikroskopisch aber ein stark serratiertes eosinophiles Epithel. Serratierte Adenome unterscheiden sich in ihrem Karzinogeneseweg von den anderen Adenomen (siehe 1.1.2). Da SSA kaum über das Schleimhautniveau erhaben sind, kann das Erkennen dieser Läsionen erschwert sein und Ursache für sogenannte Intervallkarzinome sein. Intervallkarzinome sind Karzinome, die innerhalb einer Screeningperiode bzw. auch nach einer unauffälligen Koloskopie entstehen (4,7).

1.2 Prävention maligner kolorektaler Neoplasien

In Österreich wird PatientInnen ab 50 Jahren seit 2005 die Teilnahme an einem KRK-Screeningprogramm angeboten. Diese Altersgrenze wurde gesetzt, da ab diesem Lebensalter die Wahrscheinlichkeit an einem KRK bzw. dessen Vorstufen zu erkranken sprunghaft ansteigt. Eine obere Altersgrenze ist nicht gesetzt worden, da hier verschiedenste Faktoren, wie etwa das biologische Alter oder das Vorhandensein von Vorerkrankungen, für die Sinnhaftigkeit der Screeninguntersuchung eine Rolle spielen. Dieses Vorsorge- bzw. Früherkennungsprogramm richtet sich an die gesunde Allgemeinbevölkerung. Die Koloskopie gilt dabei immer noch als Goldstandard für die Screeninguntersuchung. Zusätzlich wird von den Sozialversicherungsträgern ein jährlicher Test auf okkultes Blut im Stuhl (FOBT) angeboten (8).

1.2.1 Die Koloskopie

Bei der Koloskopie wird das Endoskop bis zum Zökum vorgeschoben. Polypen können bei dieser Technik abgetragen werden, so dass die Adenom-Karzinom-Sequenz unterbrochen wird .

In Österreich und Deutschland wird die Koloskopie als Mittel der Wahl für ein KRK-Screeningprogramm empfohlen (9,10).

2009 konnte in einer großen, prospektiv angelegten US-Amerikanischen Studie gezeigt werden, dass sich die Inzidenz eines KRK in einem Screeningkollektiv um 65% und die KRK-bedingte Mortalität um 67% verringerte (11). Daten aus einer großen, prospektiven Studie aus Deutschland zeigen, dass die Screeningkoloskopie in der Lage ist, eine große Anzahl an Adenomen und Karzinomen frühzeitig zu detektieren: Die Adenomdetektionsrate liegt hier bei durchschnittlich 19,4%. Karzinome wurden bei 0,9% der PatientInnen entdeckt (12). Randomisiert-kontrollierte Studien, welche eine Reduktion der Gesamtmortalität durch ein Koloskopiescreening belegen, stehen derzeit noch aus (13).

Aus dem Blickwinkel der Kosteneffektivität scheint ein KRK-Screening bei PatientInnen ohne erhöhtes Karzinomrisiko gerechtfertigt. Voraussetzung für ein günstiges Kosten-Nutzen-Verhältnis ist allerdings auch bei diesem Verfahren, eine genügend hohe Teilnehmeranzahl, da sich die Kosteneffektivität ansonsten negativ verschiebt (14).

1.2.2 Die Sigmoidoskopie

Bei der Sigmoidoskopie wird das Endoskop maximal bis zur linken Kolonflexur vorgeschoben. Polypen werden bis dorthin abgetragen. Polypen proximal dieser Stelle bleiben daher naturgemäß unentdeckt. Der Vorteil gegenüber der Koloskopie ist die breitere Verfügbarkeit in den Gesundheitssystemen einiger Länder. Der Nachteil ist die fehlende Untersuchung der weiter oral gelegenen Teile des Kolons.

Die Effektivität der Sigmoidoskopie bezüglich des medizinischen Outcomes ist gesichert - ist allerdings laut Studienergebnissen geringer als bei der Koloskopie: So ergaben die Ergebnisse einer internationalen prospektiven Kohortenstudie ein relatives Risiko von 0,59 am KRK zu sterben, nachdem eine Screeningsigmoidoskopie durchgeführt wurde - bei der Screeningkoloskopie lag dieses Risiko bei 0,32. Das Risiko für ein proximal gelegenes KRK wurde laut dieser Analyse bei der Sigmoidoskopie nicht verringert, wobei das relative Risiko nach erfolgter Koloskopie bei 0,73 lag (15).

Der Nutzen der Sigmoidoskopie ist weiters auch durch eine großangelegte, britische randomisierte Studie beschrieben: So verringerte sich das Risiko für die Interventionsgruppe an einem KRK zu erkranken um 33%. Die Mortalität am KRK verringerte sich um 43% im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Daten beziehen sich hier auf eine "Once-only" - Untersuchung - also ohne Kontrolluntersuchungen (16). Die Untersuchungen wurden in 14 ausgewählten britischen Zentren und fast ausschließlich durch ausgebildete Gastroenterologen oder Chirurgen durchgeführt (17).

1.2.3 Andere Screeningmethoden

Der Fäkale okkulte Bluttest (FOBT) basiert auf einem mit Guaiakharz imprägnierten Papierstreifen, der sich in Anwesenheit von Hämoglobin im Stuhl unter Zugabe von Wasserstoffperoxid blau verfärbt. In Deutschland und Österreich wird dieser Test momentan lediglich als Alternative für PatientInnen angeboten, die keine Koloskopie wünschen oder bei denen diese nicht möglich ist, da die Sensitivität für kolorektale Neoplasien, insbesondere für Adenome, welche relativ selten ins Darmlumen einbluten, sehr gering ist. Ein positiver FOBT erfordert aber in jedem Fall eine Koloskopie, da ein diagnostischer bzw. therapeutischer Nutzen ansonsten gar nicht vorhanden wäre (9,10). Eine Metaanalyse von vier geeigneten randomisierten Studien bezüglich der Effektivität des FOBT ergaben eine durchschnittliche Risikoreduktion von 25% in der Mortalität des KRK (18). Die Risikoreduktion bezüglich des Auftretens eines KRK beträgt ca. 17-20%, je nach Regelmäßigkeit der Durchführung des Tests und sofern bei positiven Testergebnis

eine Koloskopie durchgeführt wird (19). Weitere interessante Ergebnisse zur Effektivität des FOBT liefert eine aktuelle Studie aus dem Jahr 2013: Demnach ist zwar der Effekt eines Screeningprogramms mittels FOBT bezüglich der KRK-Mortalität in einem follow-up Zeitraum von 30 Jahren durchaus gegeben (Risikoreduktion um 32% bei jährlichem - und 22% bei zweijährlichem Screening) - allerdings beeinflusste das Screeningprogramm die Gesamtsterblichkeit praktisch überhaupt nicht (20).

Andere Methoden, wie Stuhltests auf veränderte DNA oder der der M2-PK Stuhltest werden von Fachgesellschaften (wie in der deutschen S3-Leitlinie zum KRK) derzeit nicht für die Screeninguntersuchung der Allgemeinbevölkerung empfohlen (7). Bei den genetischen Stuhltests werden dabei charakteristische DNA-Veränderungen in Kolonepithelzellen aus dem Stuhl detektiert, die mit der Entstehung von Karzinomen und Adenomen einhergehen. Imperiale et al. publizierten hierzu Daten, die eine Sensitivität von 50% für Karzinome und 15% für fortgeschrittene Adenome zeigen. Bei Kosten von mehreren Hundert Dollar pro Test, sowie aufwändiger Testdurchführung, besteht aber derzeit keine Empfehlung zur flächenhaften Verbreitung dieser Testmethode (21).Die M2-PK Methode basiert auf der Messung tumoröser M2-Pyruvatkinase in Stuhlproben. Haug et al. ermittelten in einer Untersuchung mit 1082 Probanden eine Sensitivität des Test von 22% bei einer Spezifität von 82%. Das Patientengut war hier allerdings bereits vorselektiert - 30% der Patienten waren Träger von Adenomen und 10% Träger fortgeschrittener Adenome (22). Eine andere Studie ermittelte eine Sensitivität von 27 % für diesen Test, was hier allerdings keine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber den Vergleichstest (zwei FOBT-Tests und vier auf immunchemischer Basis) darstellte. In der Spezifität war der Test mit 89% den anderen unterlegen (23).

Radiologische Verfahren, wie die die CT- oder MR- Kolonographie gelten als Alternativmethode, wenn die Koloskopie nur inkomplett oder gar nicht durchgeführt werden konnte (7). Eine Metaanalyse von fünf Studien zur CT-Kolonographie errechnete eine Sensitivität von 88% für Adenome/Polypen mit einer Größe von >10mm. Die Sensitivität für kleinere Adenome oder Polypen war geringer (76% bzw. 83%) (24). Die nicht unerhebliche Strahlenexposition verbietet die CT-Kolonographie aber als Früherkennungsmaßnahme (7). Für die MR-

Kolonographie als Screeningmethode existieren nur wenige, kleinere Studien: Eine aktuelle Studie aus 2014 mit 98 Probanden errechnete eine untersucherabhängige Sensitivität von 92% bis 75% und Spezifität von 95% bis 98% für Läsionen > 10 mm (25). Eine noch kleinere Studie mit 56 Probanden ermittelte eine Sensitivität von 81% bei einer Spezifität von 91% für Polypen mit einer Größe ≥ 10 mm (26), wobei sich das praktische Verfahren in dieser MR-Studie zur erstgenannten unterschied.

Ein weiteres endoskopisches Verfahren stellt die sogenannte Kapselendoskopie dar. Bei dem seit 2001 verfügbaren Verfahren wird eine Kamerakapsel geschluckt, die automatisiert Bilder des Gastrointestinaltraktes aufnimmt, welche schließlich ausgewertet werden können. Bezüglich der Effektivität dieser Technik existieren bisher nur wenige kleinere Studien. Eine israelische Studie mit 98 Probanden ermittelte eine Sensitivität von 88% für Polypen größer oder gleich 10 mm, mit einer Spezifität von 89% im Vergleich zur Koloskopie als Goldstandard. Bis jetzt wird das Verfahren vorrangig zur Diagnostik von Dünndarmerkrankungen eingesetzt (27,28). Ein weiterer Nachteil ist der sehr hohe Zeitaufwand, der zur Analyse der Bilddaten notwendig ist.

Allen oben genannten Untersuchungen ist gemeinsam, dass nach einem positiven Befund eine Abtragung der vermuteten Adenome , vorzugsweise im Rahmen einer Koloskopie, notwendig ist.

1.3 Qualitätsparameter der Koloskopie

1.3.1 Qualitätsindikatoren

Da Anfang der 2000er Jahre immer mehr europäische Länder KRK-Vorsorgeprogramme ins Leben gerufen haben, wurde 2012 von der European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) ein Positionspapier zum Thema Qualitätssicherung in der Screeningkoloskopie erstellt. Das Ziel des Papiers liegt in der Koordinierung und Definierung von Qualitätsstandards in der Koloskopie. Zusammenfassend wurden Empfehlungen und Standards zu 15 Punkten definiert (29):

1. Einverständnis des Patienten und Rückzug des Einverständnisses: Weniger als 5% sollten ihr Einverständnis am Tag der Koloskopie und weniger als 1% während der Koloskopie zurückziehen.

2. Erfahrung des Endoskopikers: Der Endoskopiker sollte ein Minimum an Koloskopien und ein Minimum an Koloskopien pro Jahr vorweisen können.

3. Vorbereitung des Kolons: Bei Mindestens 90% der Untersuchungen sollte eine adäquate Darmreinigung durchgeführt worden sein.

4. Sedierung, Analgesie und Patientenkomfort: Nicht mehr als 1% der Patienten sollte während der Untersuchung hypoxisch werden (Sauerstoffsättigung unter 85% für über 30 Sekunden).

5. Zökumintubationsrate (auch "CIR - ceacum intubation rate"): Die unangepasste Zökumintubationsrate sollte mindestens 90% betragen.

6. Adenom- und Karzinomdetektionsrate: Untersucher sollten in der Lage sein, ein Minimum von Neoplasien zu entdecken.

7. Rückzugszeit: Die Rückzugszeit des Endoskops sollte bei mindestens 90% der Koloskopien mindestens 6 Minuten betragen.

8. Anteil der geborgenen Polypen: Mindestens 90% der abgetragenen Polypen sollte zur histologische Untersuchung geborgen werden.

9. Intervallläsionen: Bei Läsionen und Karzinomen über 1cm Größe, welche zwischen zwei Screeninguntersuchungen auftauchen, sollten Größe, Morphologie, Lokalisation und Histologie dokumentiert werden.

10. Vorgehen bei größeren Polypen: Die Entfernung größerer Polypen sollte auf ein spezielles klinisches Setting verschoben werden und eventuell Spezialisten überlassen werden. Das Managment größerer Polypen sollte im Zusammenhang mit dem Outcome detailliert dokumentiert werden.

11. Reinigung und Desinfektion: Hygienemaßnahmen sollten eingehalten werden. Routinemäßige mikrobiologische Tests des Equipments sollten mindestens alle drei Monate durchgeführt werden

12. Markierung der Stellen von größeren Polypen und Karzinomen: Der Abtragungsort von Polypen mit einer Größe über 2cm sollte markiert werden.

13. Ungeplante Wiedervorstellung: Jede notfallmäßige Klinikeinlieferung von Teilnehmern eines Screeningprogramms innerhalb von 30 Tagen nach einer Koloskopie sollte dokumentiert werden.

14. Perforationsrate: Weniger als jede tausendste Koloskopie sollte zu einer Kolonperforation führen, die chirurgisch versorgt werden muss.

15. Blutungsrate: Weniger als jede zwanzigste Blutung sollte einer chirurgischen Intervention bedürfen.

Genauere Empfehlungen, einschließlich der Konkretisierung von Zahlen, sollten von nationalen Fachgesellschaften aufgestellt werden.

Um für das, im Jahr 2005 in Österreich eingeführte, Darmkrebsvorsorgeprogramm, einheitliche Qualitätsstandards zu schaffen, wurde von der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH) im September 2010 die Leitlinie "Qualitätsgesicherte Vorsorgekoloskopie" entworfen. Die Leitlinie ist angelehnt an die US-Amerikanische Leitlinie der Amerikanischen Gesellschaft für Gastrointestinale Endoskopie (ASGE) und die deutsche "Qualitätssicherungsvereinbarung zur Koloskopie" (9, 30, 31).

1.3.2 Adenoma-Detection-Rate (ADR) und Polyp-Detection-Rate (PDR)

Unter der Polypendetektionsrate (PDR) versteht man den prozentualen Anteil der Patienten, bei denen mindestens ein Polyp detektiert worden ist. Die Adenomdetektionsrate (ADR) gibt analog dazu den Anteil der Patienten an, bei denen mindestens ein Adenom detektiert worden ist (32).

Um die ADR, als Qualitätsindikator für die Vorsorgekoloskopie zu validieren, veröffentlichte Kaminski et. al. 2010 eine Studie mit über 45000 Probanden: Hier wurde untersucht inwiefern das Auftreten von Intervallkarzinomen von der ADR verschiedener Endoskopiker abhängig ist. Die Studie brachte signifikante

Ergebnisse: Das vermehrte Auftreten von Intervallkarzinomen ist mit einer niedrigeren ADR des Endoskopikers assoziiert, wohingegen die Zökumintubationsrate nicht mit dem vermehrten Auftreten von Intervallkarzinomen assoziiert ist. Benchmark war in dieser Studie eine ADR von 20% (33).

Eine aktuelle Studie, in der knapp 315.000 Koloskopien eingeschlossen wurden, bestätigte nicht nur eine inverse Beziehung zwischen ADR und Intervallkarzinomen, sondern ergab auch einen inversen Zusammenhang zwischen ADR und KRK-Stadien und der KRK-bedingten Mortalität. Die Wahrscheinlichkeit an einem Intervallkarzinom zu erkranken, war für Patienten von Ärzten in der Gruppe mit der höchsten ADR (mehr als 50%) nur halb so hoch wie für PatientInnen von "Underperformern" (relatives Risiko 0.52). Für fortgeschrittene KRK-Stadien ergab sich ein relatives Risiko von 0,43 für die höchste ADR-Gruppe im Vergleich zur niedrigsten, bzw. ein relatives Risiko von 0.38 bezüglich der KRK-bedingten Mortalität (34).

In einer großen deutschen Studie lagen die Werte für die PDR über alle Alterskategorien zwischen 55 und über 84 Jahren für Männer höher als für Frauen. Die PDR betrug hier insgesamt 30,2% für Frauen und 43,2% für Männer. Für beide Geschlechter zusammen ergab sich hier eine PDR von 36,2%. (35) Dies deckt sich auch mit einer polnischen Studie von Regula J. et.al., die insbesondere auch die erhöhte Anfälligkeit von Männern für fortgeschrittene kolorektale Neoplasien zeigte (36).

Daten von Coe und Wallace (2012) zeigen Adenomdetektionsraten bei Frauen und Männern: Hier wurden in einem kollektiv von 864 Patienten mit durchschnittlichem Risiko, im Screening 25.4% für Frauen und 41,2% für Männer erreicht - kombiniert eine ADR von 33,7% (37). Die Kohortenstudie (44350 Teilnehmer aus den Jahren 2007 bis 2010) zum österreichischen KRK-Screeningprogramm zeigt für Männer eine ADR von 24,9% und für Frauen eine ADR von 14,8% (38). Eine weitere Studie zu diesem Programm zeigte, dass diese Werte nicht vom Fachbereich oder Untersuchungssetting (Niedergelassener vs. klinischer Bereich) abhängig sind. Die ADR wurde in dieser Studie aber nicht für einzelne Untersucher angegeben, so dass ein Schwankungsbereich nicht bekannt ist (39).

1.4 Anatomische Lokalisation kolorektaler Neoplasien

Für den Erfolg eines Koloskopiescreenings ist die Lokalisation der Adenome wichtig. Ein wesentliches Ziel der vorliegenden Arbeit ist es auch, die anatomische Lokalisation - vor allem von Adenomen - zu untersuchen. In einer 1979 veröffentlichten Studie waren die meisten Adenome auf der linken Kolonseite zu finden: 77% aller tubulären Adenome entfielen auf Rektum, Sigmoideum und Kolon Descendens - nur 12% auf das Kolon Transversum, sowie 11% auf Zökum und Kolon Ascendens. Auch die detektierten Karzinome entfielen zum Großteil (81%) auf die Region distal der linken Kolonflexur (40). Ein 2004 publiziertes Review, dem weitaus mehr Daten zugrundeliegen, zeigte dagegen einen signifikanten Anstieg der in den proximalen* Kolonsegmenten gelegenen Karzinome: So stiegen hier die Inzidenzen von 1978 bis 1998 relativ um 18% an, während Karzinome auf der linken Seite rückläufig waren. Die Autoren führten diesen "Shift" nach rechts am ehesten auf eine älterwerdende Bevölkerung zurück, bei der proximale Karzinome nachgewiesenermaßen häufiger zu finden wären (41).

Bei einer großen österreichischen Kohortenstudie waren Polypen folgendermaßen verteilt: Bei 55% der Patienten wurden Polypen nur im Rektosigmoid gefunden, 20,5% der Patienten hatten ausschließlich proximal gelegene Polypen und 24,5% hatten Polypen im distalen und proximalen Kolonabschnitten. Das heißt also, dass bei insgesamt 45% der Patienten Polypen im proximalen Kolonabschnitten zu finden waren (38). Eine aktuelle Studie aus dem Jahr 2013 ergab eine ADR, die im rechten Kolon (hier definiert als Zökum plus Kolon ascendens plus rechte Kolonflexur) mit 17,1% signifikant höher lag, als die ADR im linken Kolon (Hier: Linke Kolonflexur bis Rektum) mit 13,5%. Die Adenome waren in dieser Studie eher auf das proximale Kolon (Zökum bis einschließlich Transversum), als auf das distale (linke Kolonflexur bis Rektum) verteilt: Bei Screeningkoloskopien waren 61% der Adenome proximal gelegen - bei Surveillancekoloskopien waren 71% proximal. Die PDR korrelierte hier in den Abschnitten vom Zökum bis zur linken

* Sofern im Fließtext nicht anders angegeben, bezeichnet der Terminus "proximales Kolon" in dieser Arbeit, wie auch meist in der Literatur das Zökum, Kolon ascendens und Kolon transversum. Der Terminus "distales Kolon" bezeichnet Kolon descendens, Kolon sigmoideum und Rektum und wird Synonym zum Begriff "linkes Kolon" verwendet. Der Begriff "rechtes Kolon" wird in der Literatur oft nicht einheitlich verwendet, meint aber in dieser Arbeit Zökum und Kolon ascendens.

Kolonflexur gut mit der dazugehörigen ADR. Bei den Abschnitten distal der linken Flexur waren die Polypendetektionsraten aber, bei niedrigeren Adenomdetektionsraten, um einiges höher. Das hieße, dass Läsionen des proximalen Kolons eine höhere Wahrscheinlichkeit besitzen eine adenomatöse Histologie zu zeigen, als Läsionen im distalen Kolon (32).

Es hat sich somit in den letzen Jahren die Datenlage zur Verteilung der Adenome im Kolon deutlich geändert. Neue Daten zu ADR und PDR, sowie der Verteilung von Adenomen über die einzelnen Kolonregionen sollen im Rahmen dieser Arbeit in einem konsekutiven Patientengut weiter analysiert werden.

1.5 Ziele der Studie

Die Ziele der Studie sind es, mittels einer retrospektiven Datenanalyse, geschlechts- und altersspezifische Unterschiede in Typus, Größe und Histologie der Polypen im Kolon in Abhängigkeit von ihrer genauen Lokalisation zu erfassen.

Aus den ermittelten Zusammenhängen zwischen Epidemiologie, sowie klinischen und histologischen Erscheinungsformen von Polypenläsionen, sollen Schlussfolgerungen und neue Denkansätze für die klinische Praxis in der Endoskopie des Kolons und insbesondere für Präventionsprogramme des kolorektalen Karzinoms gefunden werden.

Die gesammelten Daten sollen Beiträge zur wissenschaftlichen Diskussion folgender Fragestellungen beitragen:

- Qualitätsindikatoren in der Koloskopie: Hier sollen insbesondere die Indikatoren "PDR" und "ADR" hinterfragt werden bzw. folgende Fragen beantwortet werden: Wie werden PDR und ADR beeinflusst? Welche Zusammenhänge bestehen zwischen Eigenheiten eines Patientenkollektivs und den Werten solcher Parameter? Welche Aussagekraft haben solche Parameter für die einzelnen Regionen des Kolons und wie unterscheiden sie sich hier?

- Empfehlungen zur Gesundenuntersuchung mittels Koloskopie: Welches Alter ist sinnvoll für eine erste Screeningkoloskopie ? Sollen geschlechtsspezifische

Unterschiede bezüglich des Alters für eine erste Screeningkoloskopie gemacht werden?

- Klinische Problematik kleiner und flacher Läsionen: Das Vorgehen bei kleinen "small" and sehr kleinen "diminutive" Polypen wird international diskutiert ("do not resect"-strategy, "cut and discard" strategy). Die geplante Analyse erweitert das Wissen um den Zusammenhang zwischen Entartungsriko (adenomatöse oder hyperplastische Histologie) und Polypengröße sowie Polypenform (Paris-Klassifikation).

- Klinische Problematik proximaler Läsionen im Kolon: Welche Schlussfolgerungen lassen die gesammelten Daten für proximale Polypen zu? Bestehen Unterschiede zu bisherigen Literaturmeinungen bezüglich der Häufigkeit proximal gelegener Polypen und Adenomen?

- Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede: Letztlich sollen auch Unterschiede zwischen verschiedenen Alterskategorien und den Geschlechtern bezüglich der vorhergenannten Fragestellungen erkennbar gemacht werden.

2 Methoden

2.1 Datenerhebung

Die Daten, die der Arbeit zugrundeliegen wurden aus der routinemäßigen Dokumentation von Koloskopien entnommen, die in Form von Arztbriefen vorliegen. Es handelt sich also um eine retrospektive Datenanalyse. Diese Arztbriefe wurden in der Zeit zwischen 01.01.2010 und 31.12.2013 zur Dokumentation von Koloskopien erstellt, die in der Grazer Privatklinik Kastanienhof von einem Untersucher (Univ. Prof. Dr. Heinz Hammer) durchgeführt worden waren. Um die Auswertung der Daten zu ermöglichen, wurde eine Datenbank in Form einer Tabelle in Microsoft Excel© angelegt. In die Datenbank flossen folgende Variablen ein:

- Initialen, Alter und Geschlecht des Patienten/ der Patientin.
- Jahr in dem die Koloskopie stattgefunden hat.

- **Nummer der Koloskopie** beim selben Patienten im Untersuchungszeitraum, für den Fall, dass mehrere Koloskopien beim selben Patienten durchgeführt worden waren.
- **Indikation für die Koloskopie**: Screeninguntersuchung, Endoskopie im Rahmen der klinisch indizierten Diagnostik gastrointestinaler Symptome oder Surveillanceuntersuchung.
- **Gesamtanzahl der Polypen** bei der Koloskopie.
- **Durchmesser jedes Polypen**: Die Angabe wird in Millimeter angegeben. Bei "von - bis" Angaben in der Dokumentation wurde der kleinere Durchmesser für die Datenbank gewählt, da dazu geneigt wird, den Durchmesser zu überschätzen (5).
- **Paris-Klassifikation jedes Polypen**: Unterschieden wurde nur in "Typ I" und "Typ II" Polypen, also nicht in deren Unterklassifikationen.
- **Lokalisation** : Unterschieden wurde in Zökum, Kolon ascendens, Kolon transversum, Kolon descendens, Kolon sigmoideum und Rektum.
- **Histologie**: Hyperplastischer Polyp, "klassisches" Adenom, gemischte Histologie oder serratiertes Adenom.
- Anmerkungen und weitere Diagnosen

Insgesamt wurden die Daten von 698 konsekutiven PatientInnen mit 704 Koloskopien erhoben. Ein- und Ausschlusskriterien für die Erstellung der Datenbank gab es nicht. Teilweise konnte aber nicht jedem Polypen oder jeder Koloskopie jede einzelne Variable zugeordnet werden.

2.2 Definition der Indikationsstellung

Als "Screeningkoloskopie" wurden Untersuchungen definiert, welche als "Gesundenuntersuchung" durchgeführt wurden, mit dem Ziel der Detektion und Abtragung von Polypen, ohne dass irgendein Symptom Anlass zur Untersuchung gegeben hat. Screeningkoloskopien werden ab dem 50. Lebensjahr empfohlen, sind aber bei Vorliegen besonderer Risiken auch schon davor möglich und empfehlbar (8).

Bei einer "Surveillancekoloskopie" handelt es sich um eine Untersuchung, die zur Verlaufsbeobachtung nach einem Adenom oder Karzinom, oder bei chronischer Colitis dient. Bei vorausgegangenen Adenomen, liegt der zeitliche Abstand zwischen der vorausgehenden Untersuchung und einer neuerlichen Surveillanceuntersuchung zwischen einigen Monaten und mehreren Jahren - abhängig vom Adenomtyp und der Anzahl der Adenome (9).

Als "diagnostische Koloskopien" wurden Untersuchungen definiert, die im Rahmen der Diagnostik von Symptomen und Syndromen klinisch indiziert waren.

2.3 Untersuchungssetting

Die Untersuchungen wurden durch einen erfahrenen Facharzt für Gastroenterologie und Hepatologie mit etwa 20-jähriger Erfahrung in der Durchführung von Koloskopien durchgeführt (Univ. Prof. Dr. Heinz Hammer). Die Vorbereitung der PatientInnen erfolgte durch Einnahme von drei Tabletten Dulcolax® (15 mg Bisacodyl), nach 1 Stunde gefolgt von 4 Liter einer PEG-haltigen Lavagelösung am Vortag der Untersuchung. Bei nicht vollständiger Entleerung (kamillenteeartige Stühle) wurde ein fünfter Liter PEG-Lösung verabreicht. Als Alternative wurde PatientInnen, welche diese Vorbereitung nicht tolerierten ein osmotisch wirkendes Konzentrat (Fleet®, Picoprep®) angeboten. Eine Aufteilung der Lavage wurde durchgeführt, wenn die Koloskopie nach 9 Uhr durchgeführt wurde, wobei darauf geachtet wurde, die Lavage eine Stunde vor Beginn der Untersuchung abzuschließen. Die Sedierung erfolgte unter Berücksichtigung der PatientInnenwünsche mit Midazolam und Propofol. Bei Spasmen wurde 20-40 mg Butylscopalamin i.v. verabreicht. Es wurden Endoskope der Klassen EC 350 oder EC 530 der Marke Fujinon verwendet. Der Untersuchungsbefund wurde unmittelbar nach der Untersuchung diktiert. Die histologische Untersuchung geborgener Polypen wurde durch Pathologen des IMAH durchgeführt und der Befund dem Arztbrief hinzugefügt. Die Polypektomie erfolgte mittels Zange oder mittels Schlinge. Bei Mehrfachpolypektomie von Polypen mit einem Durchmesser bis 9 mm wurden Polypen aus derselben Region des Kolons in einem Einsendegefäß für die histopathologische Analyse gruppiert.

Polypen mit einem Durchmesser ab 10 mm wurden einzeln eingesandt. Die Zahl der abgetragenen Polypen in den jeweiligen Regionen wurde im Befund dokumentiert.

2.4 Definition der Darmabschnitte

Um wichtige klinische Fragestellungen zu erfassen, (v.a. bzgl. Sigmoidoskopie und Karzinomprävention im rechten Kolon) (12) wurde das Kolon für manche Analysen in drei Abschnitte, d.h. rechtes Kolon, Kolon transversum und linkes Kolon eingeteilt. Das rechte Kolon entspricht dabei den anatomischen Segmenten Zökum und Kolon ascendens. Das linke Kolon entspricht den Segmenten Rektum, Kolon sigmoideum und Kolon descendens - also den Segmenten analwärts der linken Kolonflexur. Als proximales Kolon wurde das rechte Kolon plus Kolon transversum definiert. Distales Kolon und Linkes Kolon werden synonym verwendet.

2.5 Statistische Auswertung

Um das umfangreiche Datenmaterial übersichtlich darzustellen, wurden im Rahmen der Diplomarbeit mittels deskriptiver Statistik v.a. Tabellen und Grafiken erstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden die Daten von 698 Patienten aus 704 Koloskopien ausgewertet. 392 Patienten waren weiblich, 306 Patienten männlich. Für die Datenauswertung wurden die PatientInnen in sechs Altersgruppen eingeteilt. Die Zahl der PatientInnen in der jeweiligen Altersgruppe, sowie aufgeteilt auf Männer und Frauen sind in Abbildung 5 dargestellt. Das mittlere Alter des

Gesamtkollektivs betrug 61,6 Jahre. In allen Altersgruppen, mit Ausnahme jener über 80, überwogen die Frauen.

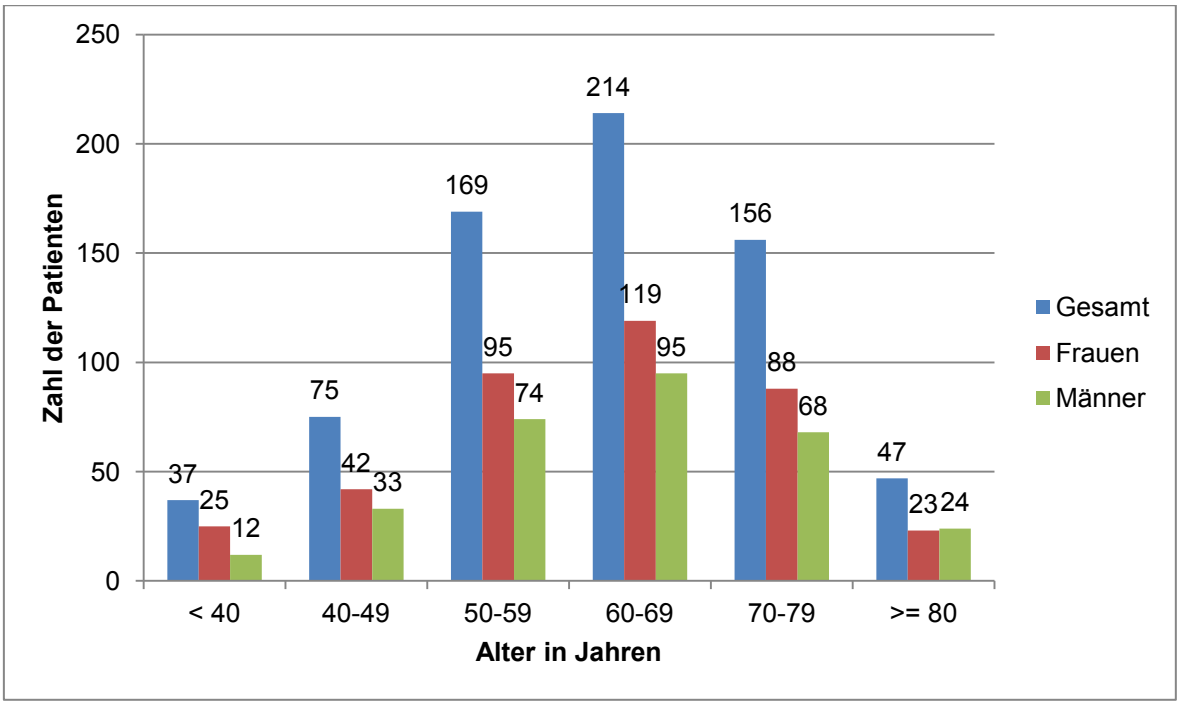

Abbildung 5 Aufteilung des Patientenkollektivs auf sechs Altersgruppen.

Altersspezifische Unterschiede in der Indikation zur Koloskopie

In Tabelle 1 sind die absoluten Zahlen zu den Indikationen nach Altersgruppen ersichtlich. Bei 700 Koloskopien war die Indikation bekannt. Die meisten Untersuchungen wurden in der Altersgruppe "60-69 Jahre" durchgeführt, die wenigsten in der Altersgruppe der unter 40-jährigen. Im höherem Alter nimmt der Anteil der Screeninguntersuchungen ab (Siehe auch Abbildung 6)

Geschlechterspezifische Unterschiede bei der Indikation zur Koloskopie

Von 700 Koloskopien war im Untersuchungszeitraum die Indikation zur Untersuchung bekannt. Die weitaus meisten wurden dabei als diagnostische Untersuchungen definiert (n=341). Tabelle 1 zeigt geschlechterspezifische Unterschiede bei der Indikationsstellung: So wurden bei Frauen weitaus häufiger Koloskopien durchgeführt, bei denen eine konkrete Krankheitssymptomatik untersucht werden sollte ("Diagnostik": n=221 vs. n=120 bei Männern). Bei Screening und Surveillanceuntersuchungen gab es absolut keine großen

Unterschiede. Sieht man sich die prozentualen Anteile der Indikationen beim jeweiligen Geschlecht an, so unterzogen sich Männer anteilsmäßig häufiger einer Screeninguntersuchung (29%), als Frauen (24%).

	Diagnostik	Screening	Surveillance	Summe
< 40	28 (78%)	5 (14%)	3 (8%)	36
40-49	45 (59%)	25 (33%)	6 (8%)	76
50-59	81 (47%)	61 (35%)	30 (17%)	172
60-69	93 (44%)	53 (25%)	67 (31%)	213
70-79	67 (43%)	31 (20%)	57 (37%)	155
≥ 80	27 (56%)	9 (19%)	12 (25%)	48
Summe	341	184	175	700
Frauen	221 (56%)	96 (24%)	79 (20%)	396
Männer	120 (39%)	88 (29%)	96 (32%)	304
Summe	341	184	175	700

Tabelle 1 Zahl der Koloskopien: Verteilung nach Geschlecht, Indikations- und Altersgruppen.

Bei 341 der 700 Koloskopien war die Abklärung von Symptomen Anlass für eine Koloskopie ("Diagnostische" Koloskopien). 184 Patienten kamen zu einer Kolonkarzinom- bzw. Kolonadenom - Screeninguntersuchung und 175 Patienten zur Verlaufskontrolle nach vorausgegangenem Krankheitsentitäten (Surveillance - Gruppe). Bei vier Patienten konnte die Indikation nicht erschlossen werden.

Das mittlere Alter betrug bei der Diagnostik-Gruppe 60,3 Jahre, bei der Surveillance-Gruppe 65,4 Jahre und bei der Screening-Gruppe 60,1 Jahre. Abbildung 7 zeigt den Anteil der drei Indikationen in den jeweiligen Altersgruppen. Der größte Anteil der diagnostischen Untersuchungen fand sich bei den unter 50-Jährigen sowie bei den über 80-Jährigen. Das Altersmaximum der Surveillancegruppe war gegenüber der Screeninggruppe um 2 Dekaden nach oben verschoben (Abb. 6).

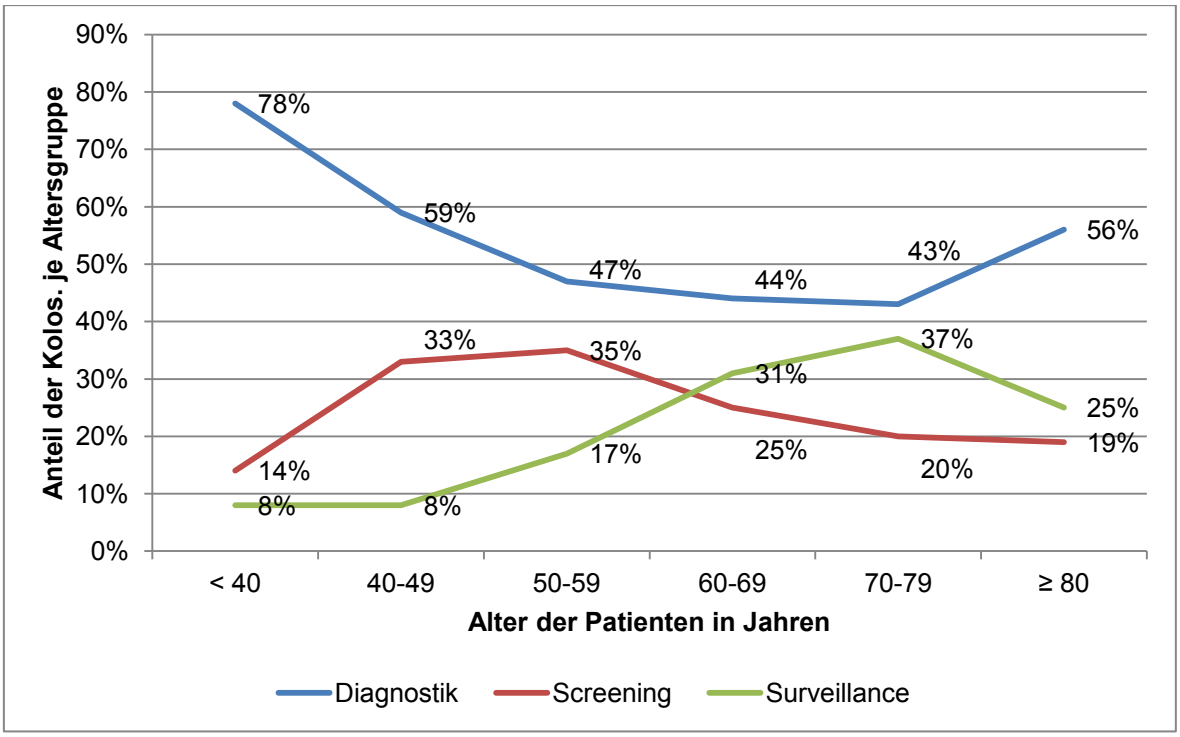

Abbildung 6 Häufigkeit von Koloskopieindikationen in den Altersgruppen

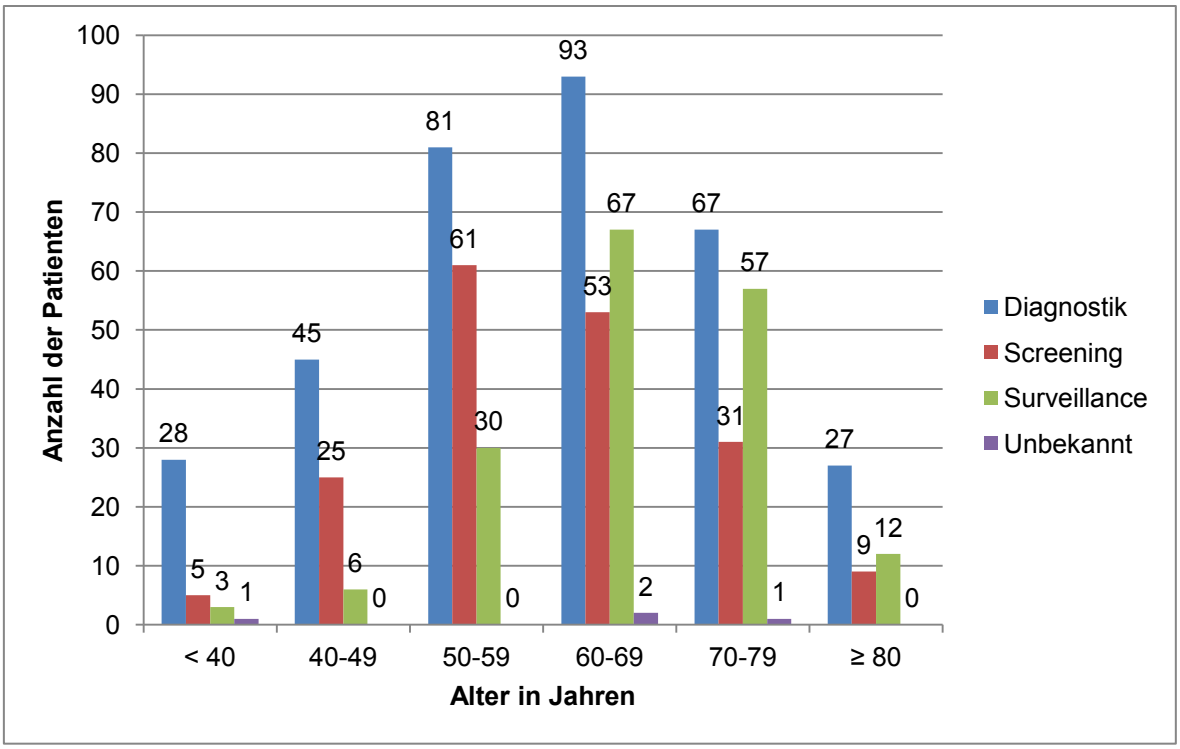

Abbildung 7 Anzahl der Patienten zu den jeweiligen Indikationen mit Altersverteilung.

3.2 Polypendetektionsrate (PDR)

Bei den 698 Patienten wurden 1888 Polypen abgetragen bei denen eine histologische Zuordnung möglich war. Eine histologische Diagnose ergab bei 1313 Polypen eine Schleimhauthyperplasie. Bei 562 handelte es sich um ein Adenom. 5 Polypen waren serratierte Adenome und 8 Polypen zeigten eine gemischte Histologie. Relativ seltene Tumoren, wie z.B. Lipome oder Hamartome wurden in die Datenbank nicht aufgenommen.

Wenn Patienten Polypen hatten wurden pro Patient durchschnittlich 3,64 Polypen detektiert. Der Durchschnittswert lag dabei bei Männern mit 4,05 Polypen höher als bei Frauen mit 3,28 Polypen.

Die Polypendetektionsrate für das gesamte Kollektiv lag bei 74,4 % - das sind in absoluten Zahlen 519 Patienten mit detektierten Polypen und 179 Patienten ohne detektierte Polypen.

Abbildung 8 zeigt die Abhängigkeit der PDR von Alter und Geschlecht der PatientInnen. Die Detektionsrate steigt von den PatientInnen unter 40 Jahren bis zu der Altersgruppe der 70 bis 79 - jährigen stetig an. Hier erreicht die PDR ihr Maximum mit 82,7%. Bei PatientInnen der Altersgruppe "größer/gleich 80 Jahre" fällt die PDR wieder ab auf 74,5%. Weiters war die PDR vom Geschlecht abhängig. So weisen Frauen im Schnitt eine PDR von 70% auf. Männer dagegen eine PDR von 80%.

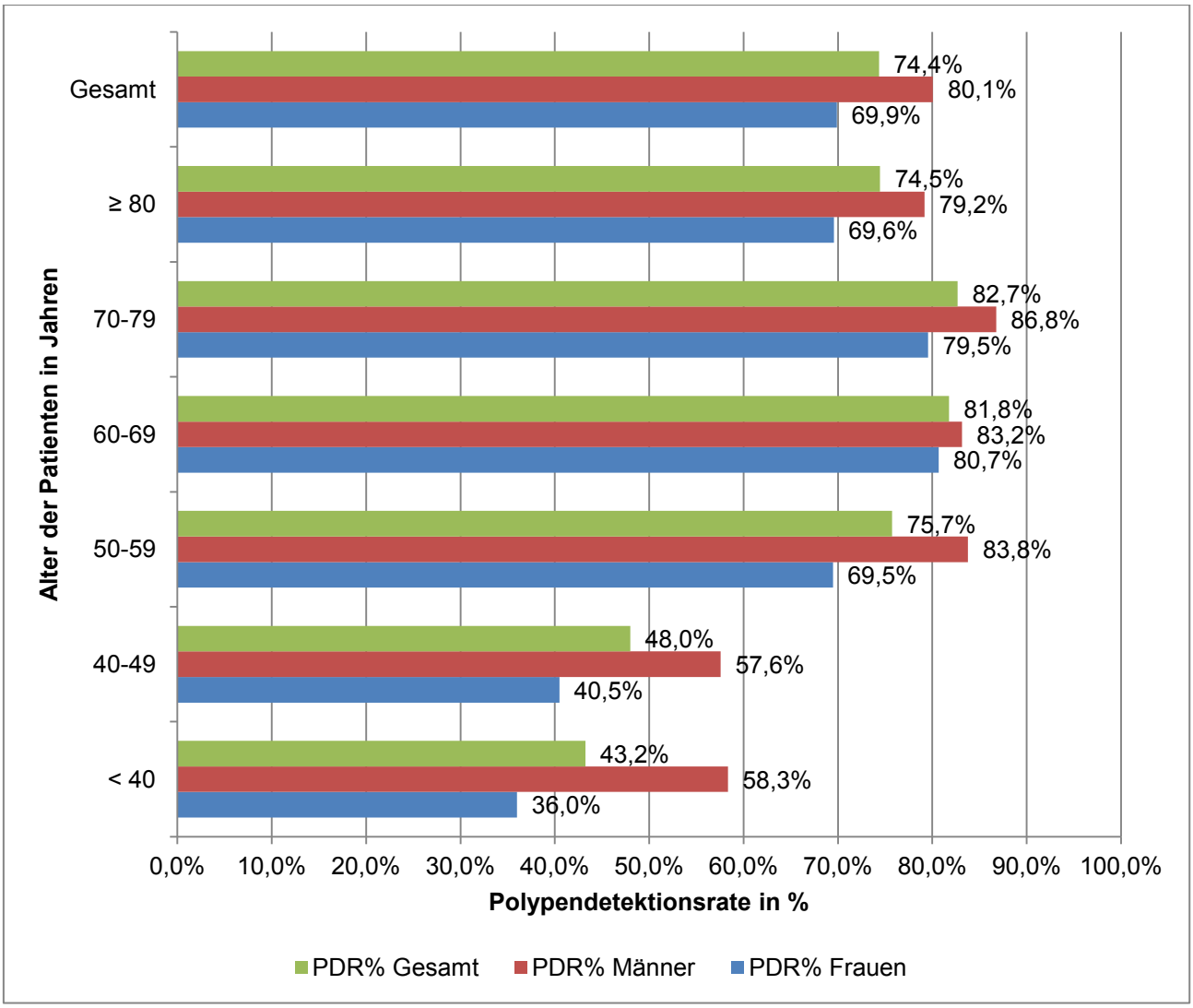

Abbildung 8 Abhängigkeit der Polypendetektionsrate vom Patientenalter und Geschlecht.

Tabelle 2 zeigt die Beziehung zwischen der Indikationsstellung und der PDR bzw. ADR:

	Diagnostik	Surveillance	Screening
PDR %	63,3 %	86,9 %	79,3 %
ADR %	32,0%	51,4%	39,7%

Tabelle 2 PDR und ADR nach Koloskopieindikation

Die höchsten PDRen fanden sich bei der Surveillanceuntersuchung (86,9%). Diagnostische (63,3%) und Sreeninguntersuchungen (79,3 %) zeigen dagegen deutlich niedrigere PDRen. Das Durchschnittsalter liegt für die Surveillancegruppe etwas höher (65,4 Jahre), die Gruppe "Diagnostik" und "Screening" haben aber ein annähernd gleiches Durchschnittsalter (60,1 Jahre bzw. 60,3 Jahre). Die ADR ist für die Gruppe der Surveillanceuntersuchungen am höchsten, gefolgt von den Screeninguntersuchungen. Bei diagnostischen Koloskopien betrug die ADR 32%.

Polypendetektionsraten in einzelnen Darmabschnitten

Betrachtet man die Polypendetektionsraten einzeln berechnet für die jeweiligen Darmabschnitte, so ergibt sich für das linke Kolon (Rektum, Kolon sigmoideum und Kolon descendens) eine PDR von 60,2% (n=424), für das Kolon Transversum eine PDR von 21,3% (n=150) und für Kolon ascendens und Zökum eine PDR von 27% (n=190). Männer hatten in allen Regionen eine höhere PDR als Frauen (siehe Abbildung 9).

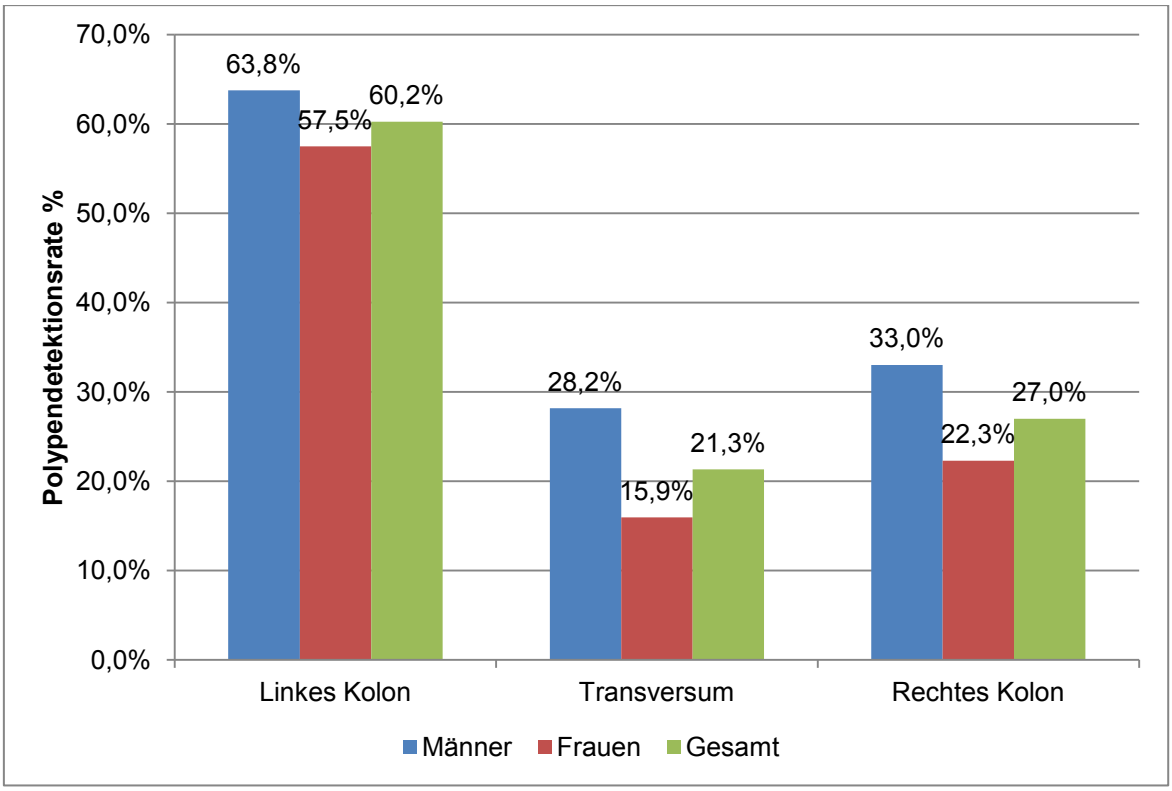

Abbildung 9 PDRen in einzelnen Darmabschnitten in Prozent

3.3 Adenomdetektionsrate (ADR)

Insgesamt wurden im Untersuchungszeitraum 575 Adenome detektiert. 232 Adenome wurden bei Frauen, 343 wurden bei Männern gefunden. Für das Gesamtkollektiv ergab sich eine ADR von 39 % (Männer mit mindestens einem Adenom: n= 147; Frauen mit mindestens einem Adenom: n=126). Die ADR war dabei für Männer mit 48 % wesentlich höher als für Frauen (32%) (siehe Abbildung 10).

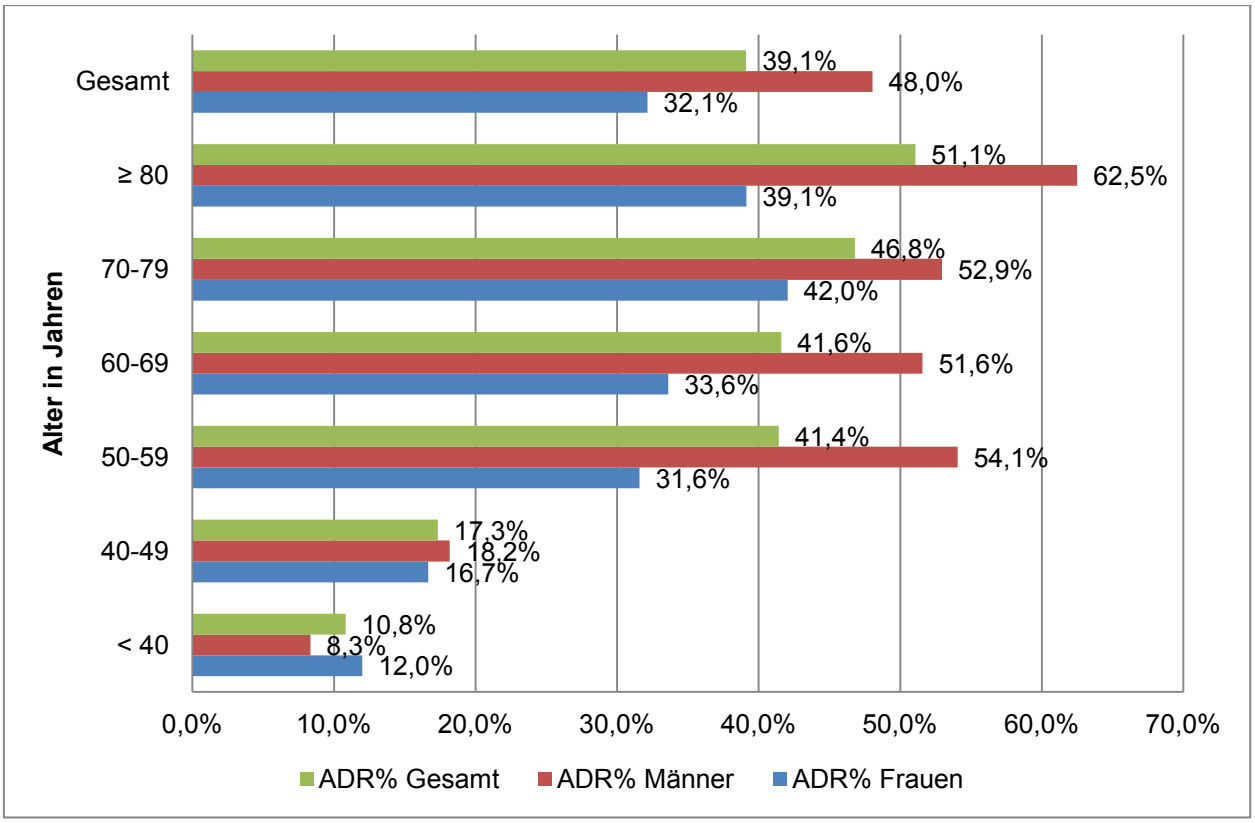

Abbildung 10 Adenomdetektionsraten nach Altersgruppen und Geschlecht

Abbildung 10 zeigt auch die Abhängigkeit der ADR vom Alter der Patienten. Erkennbar ist ein deutlicher "Sprung" der ADR von 17,3 % in der Altersgruppe der 40-49-jährigen auf 41,4 % in der Altersgruppe der 50-59-jährigen. Bei der Altersklasse größer oder gleich 80 Jahre wird ein Maximum von 51,1 % für die ADR erreicht.

Adenomdetektionsraten für die einzelnen Darmabschnitte

In den einzelnen Darmsegmenten ergeben sich folgende ADRen: Im linken Kolon wurden bei 18,5% (n=130) aller Koloskopien mindestens ein Adenom detektiert, im rechten Kolon bei 19% (n=134) und im Kolon transversum bei 12,9% (n=91) (siehe Abbildung 11). Männer hatten in allen Abschnitten eine höhere ADR als Frauen.

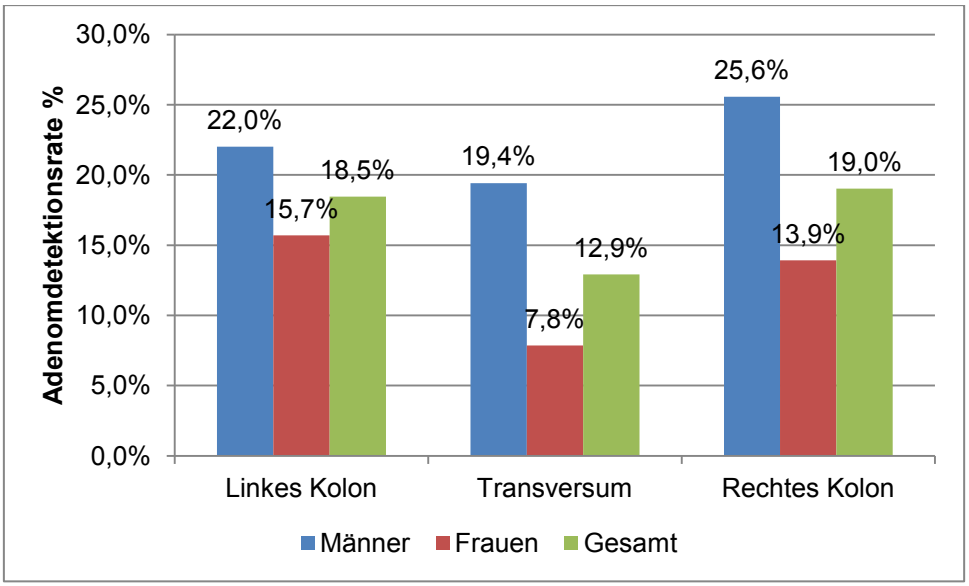

Abbildung 11 ADRen für die einzelnen Darmabschnitte

3.4 Verteilung der Adenome über die einzelnen Darmabschnitte

Insgesamt wurden 575 Adenome abgetragen. Im linken Kolon, bestehend aus den Rektum, Kolon sigmoideum und Kolon descendens wurden 37 % aller Adenome detektiert. Davon 8 % im Rektum, 22 % im Kolon Sigmoideum und 7 % im Kolon Descendens. 36 % der Adenome entfielen auf das rechte Kolon (Zökum 13% und Kolon Ascendens 23 %).Der Rest, also 27 % wurde im Kolon Transversum detektiert (siehe Abbildung 12 und

Tabelle 3).

Descendens	42 (7%)
Rektum	48 (8%)
Zökum	75 (13%)
Sigma	124 (22%)
Ascendens	134 (23%)
Transversum	152 (27%)
Summe	575 (100%)

Tabelle 3 Zahl und prozentuale Anteile der Adenome in den Darmsegmenten, in steigender Reihenfolge nach Zahl der Adenome im jeweiligen Segment.

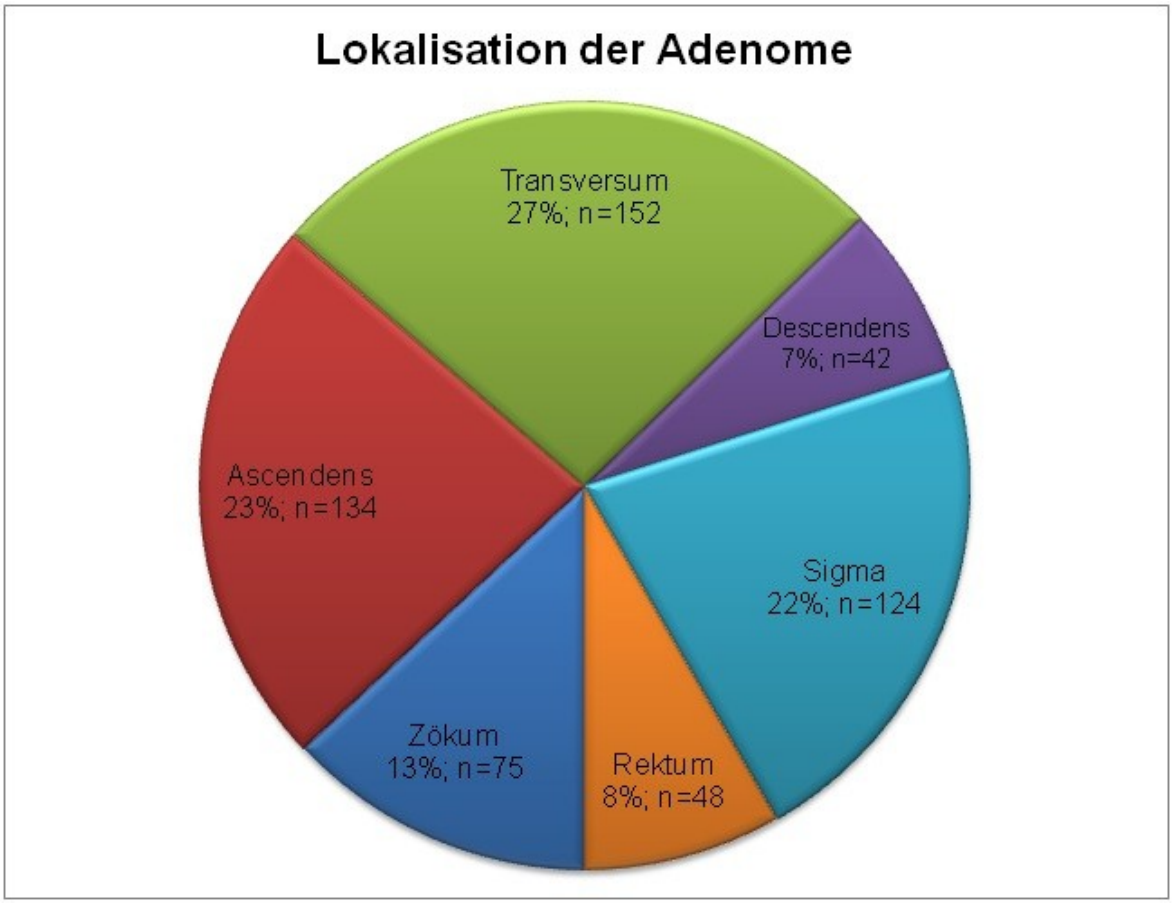

Abbildung 12 Verteilung der Adenome über dem Darm - prozentuale Werte und absolute Zahlen

3.4 Zusammenhänge zwischen Durchmesser, Histologie, Form (Klassifikation) und Verteilung im Kolon bei allen Polypen und bei Adenomen

Klassifikation und Histologie

Insgesamt konnten 1830 Polypen erfasst werden, für die sowohl die Klassifikation, als auch die Histologie bekannt war. 80,9 % der Polypen waren Typ-II-Polypen nach der Paris Klassifikation (n=1481), der Rest (19,1 %; n=349) waren Typ I Polypen. Weiters waren 60,6 % der Adenome Typ II Polypen, sowie 90 % der Hyperplasien (siehe Tabelle 4).

	Polypen-Gesamt	Adenome	Hyperplasien
Typ I	349 (19,1 %)	223 (39,4 %)	126 (10,0 %)
Typ II	1481(80,9 %)	343 (60,6 %)	1138 (90,0 %)
Summe	1830 (100 %)	566 (100 %)	1264 (100 %)

Tabelle 4 Verteilung von Adenomen und Hyperplasien auf die Polypentypen

Tabelle 5 zeigt den Zusammenhang zwischen Polypendurchmesser und Histologie, Form und Verteilung in den Kolonsegmenten. Gemischte Histologien und serratierte Adenome sind hier mit gewöhnlichen Adenomen zusammengefasst. Insgesamt wurden 1768 Polypen erfasst, zu denen die Größenangabe und die Histologie vorlagen. Der weitaus größte Teil der erfassten Polypen zählte zu den "diminutive polyps" (n=1173), d.h. zu solchen mit einem Durchmesser bis 5 mm. Zur Gruppe der "small polyps" mit Durchmesser zwischen 6 und 9 mm zählten insgesamt 557 Polypen (6 bis 7mm: n=479; 8 bis 9mm: n=78). Größer oder gleich 10mm waren insgesamt 38 Polypen.

			Polypendurchmesser				
							≥ 10mm/
			1-5 mm	6-7 mm	8-9 mm	10-19 mm	≥ 20 mm
Histologie	Adenome	absolut	270	189	40	27	5
		relativ	23,0%	39,5%	51,3%	82,0%	100,0%
	Hyperplasien	absolut	903	290	38	6	0
		relativ	77,0%	60,5%	48,7%	18,0%	0,0%
Paris- Klass.	Typ I	absolut	101	157	47	18	
		relativ	8,6%	32,7%	61,8%	52,9%	
	Typ II	absolut	1072	323	29	16	
		relativ	91,4%	67,3%	38,2%	47,1%	
Lokalisation	Rektum	absolut	483	106	13	5	
	Sigma		408	165	25	15	
	Descendens		52	29	6	5	
	Transversum		102	98	21	4	
	Ascendens		103	65	8	8	
	Coecum		68	28	6	1	

Tabelle 5 Zusammenhänge zwischen Polypendurchmesser und Histologie, Form (Parisklassifikation) und Lokalisation

Der Anteil der Adenome an allen detektierten Polypen stieg mit dem Durchmesser der Polypen von 23% aller Polypen mit einem Durchmesser bis 5 mm bis auf 82% bei Polypen über 1 cm Durchmesser und 100% aller Polypen mit einem Durchmesser über 2 cm (Siehe Tabelle 5).

Polypengröße und Lokalisation

Für die Beziehung zwischen der Lokalisation der Polypen im Kolon und dem Polypendurchmesser wurden 1824 Polypen erfasst, zu denen die Angaben zu Lokalisation und Durchmesser eindeutig vorlagen. Bei der größten Gruppe von Polypen - mit Durchmesser ≤ 5mm - waren die meisten in Kolon sigmoideum (n=408) und Rektum (n=483) lokalisiert. Insgesamt betrachtet, liegt die große Mehrzahl der Polypen, unabhängig von ihrer histologischen Differenzierung, distal der linken Kolonflexur (also Kolon descendens, Kolon sigmoideum und Rektum) und zwar n=1312 bzw. 72,9 % aller Polypen. Dies betrifft aber überwiegend die „diminutive“ Polypen mit einem Durchmesser unter 5 mm. Abbildung 13 veranschaulicht diese Zusammenhänge.

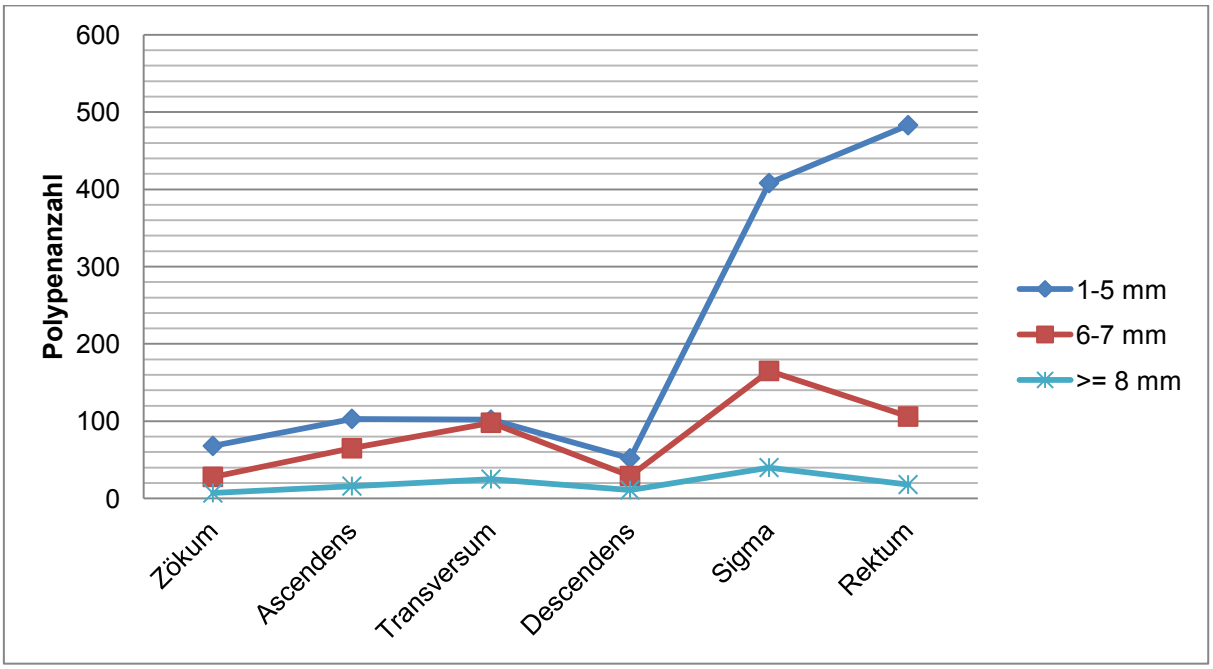

Abbildung 13 Zahl der Polypen sortiert nach Durchmesser und Lokalisation im Kolon

Bei den Typ II Polypen wiesen die meisten einen Durchmesser von ≤ 5 mm auf (74,4 %). Insgesamt waren bei den Typ II Polypen 96,8 % kleiner als 8 mm und zählten so zu den kleinen und winzigen Polypen. Typ I Polypen waren tendenziell etwas größer im Durchmesser - der Median liegt hier bei der Gruppe 6-7 mm. Mit zunehmendem Durchmesser der Polypen stieg der Anteil der Typ I Läsionen an, aber auch von den Polypen mit Durchmesser über 10 mm waren noch 47 % flach (Typ II).

Polypengröße, Form und Adenomrate

Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Polyp ein Adenom ist, ist abhängig von seiner Größe und seiner Form. Abbildung 14 verdeutlicht diesen Zusammenhang: Sowohl für Typ I, als auch für Typ II Polypen steigt mit zunehmenden Durchmesser des Polypen, die Wahrscheinlichkeit, dass es sich dabei um ein Adenom handelt. Dabei ist allerdings die "Adenom - Wahrscheinlichkeit" für Typ I Polypen für alle Polypendurchmesser stets höher, als für Typ II Polypen. Insgesamt sind 22,7 % der Typ II Polypen Adenome, wogegen 62,3 % der Typ I Polypen histologisch als Adenome identifiziert wurden.

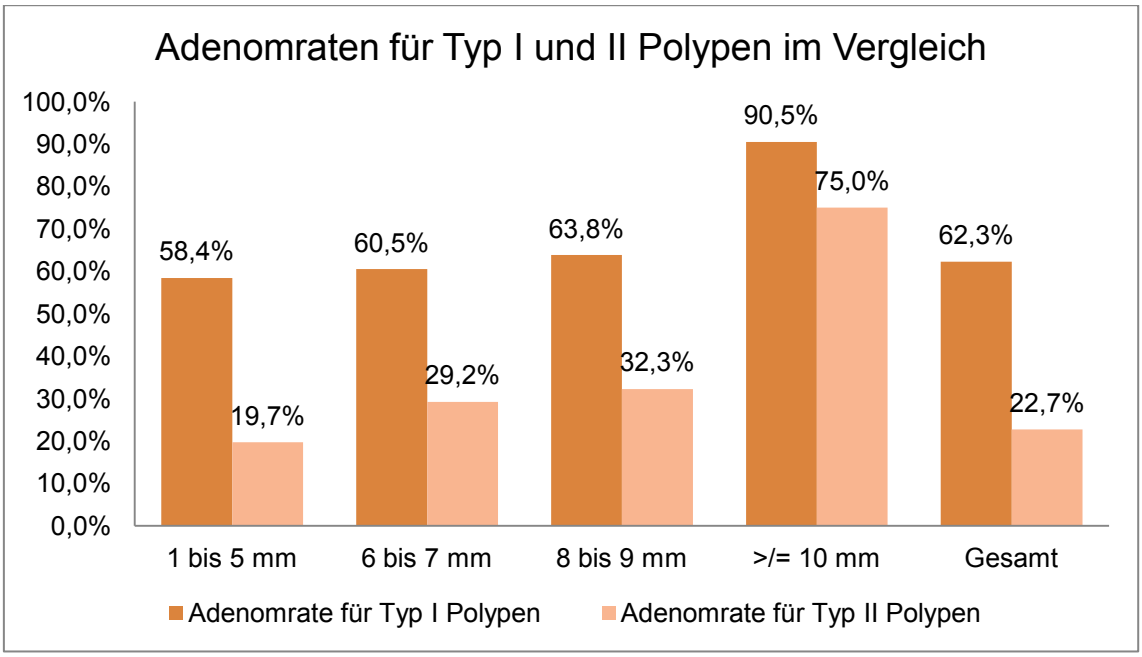

Abbildung 14 Häufigkeit von Adenomhistologie bei Typ I und Typ II Polypen

3.5 Form von Adenomen in unterschiedlichen Regionen des Kolons

Abbildung 15 und Abbildung 16 zeigen für histologisch nachgewiesene Adenome die jeweilige Zahl der flachen (Typ II) und erhabenen (Typ I) Läsionen in den einzelnen Darmabschnitten- bzw. -segmenten. In allen Darmabschnitten lagen mehr Typ II - Adenome (n=343) vor, als Adenome vom Typ I (n=222). Besonders ausgeprägt war dieses Verhältnis im Zökum und im Kolon sigmoideum, wo 76% bzw. 65% der Adenome flach waren.

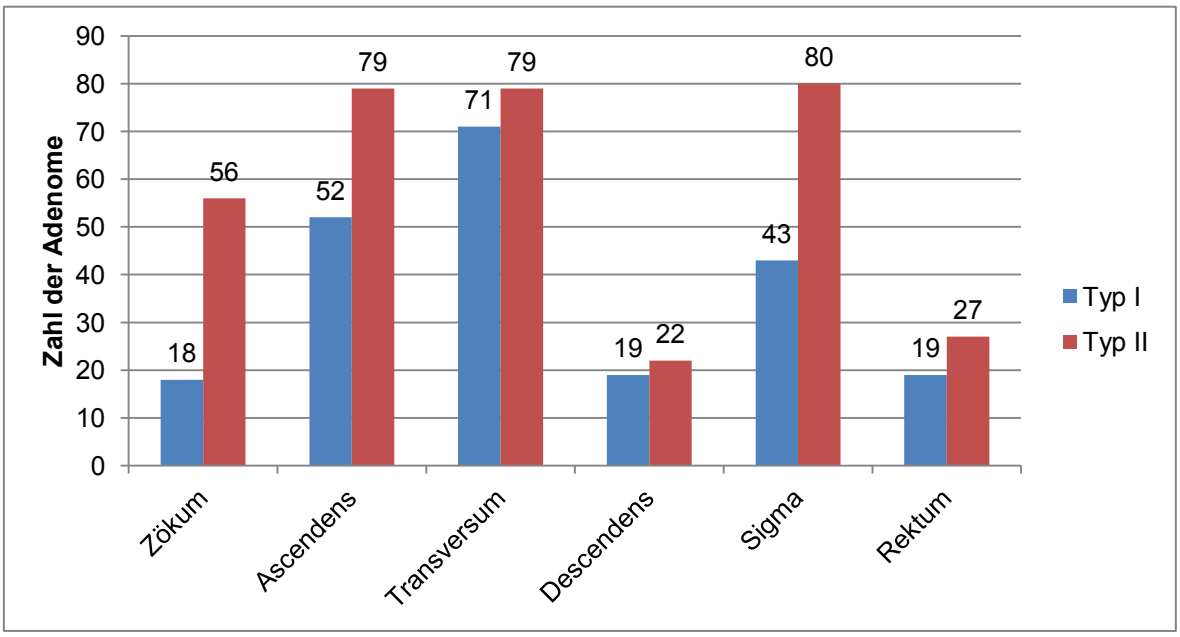

Abbildung 15 Verteilung von Typ I und Typ II Adenomen über die einzelnen Darmabschnitte

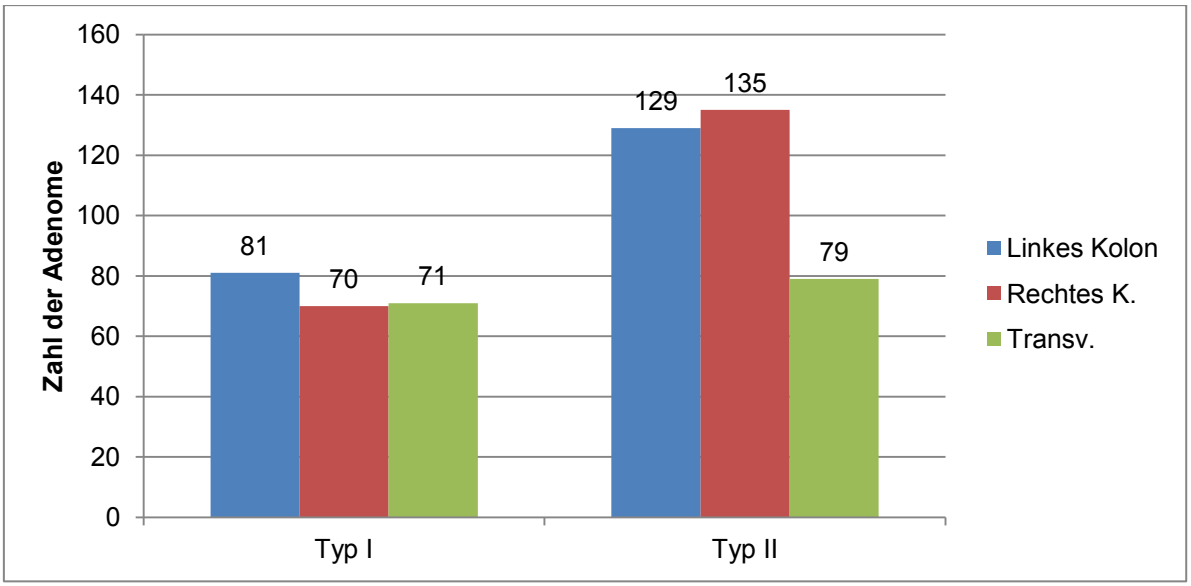

Abbildung 16 Verteilung von Typ I und Typ II Adenomen über die einzelnen Darmsegmente

3.6 Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Hier sollen Geschlechts- und altersspezifische Unterschiede in Hinblick auf die Indikationsstellung zur Koloskopie, sowie auf Lokalisation und Klassifikation von Kolonpolypen- bzw. Adenomen dargestellt werden.

Abhängigkeit der Polypenform vom Patientenalter

Insgesamt wurden 1909 Polypen erfasst, bei denen das jeweilige Alter des Patienten zugeordnet werden konnte. Tabelle 6 zeigt dabei die absoluten Häufigkeiten von Typ I und Typ II Polypen in den zugehörigen Altersgruppen im vorliegenden Patientenkollektiv. Ab einem Alter von 40 steigt der Anteil der Typ I Polypen an allen Polypen von 10,9% auf bis zu 23,7% bei den Patienten, die 80 Jahre oder älter sind.

Alter	**<40**	**40-49**	**50-59**	**60-69**	**70-79**	**≥ 80**	**Summe**
Typ I-Polypen	6 (13,6%)	14 (10,85%)	76 (16,2%)	141 (19,75%)	92 (21,75%)	31 (23,7%)	360
Typ II-Polypen	38 (86,4%)	115 (89,15%)	392 (83,8%)	573 (80,25%)	331 (78,25%)	100 (76,3%)	1549
Summe	44 (100%)	129 (100%)	468 (100%)	714 (100%)	423 (100%)	131 (100%)	1909

Tabelle 6 Häufigkeiten von Typ I und Typ II Polypen in den verschieden Altersgruppen

Abhängigkeit der Form der Adenome von Geschlecht, Alter und Koloskopieindikation

Tabelle 7 zeigt die Verteilung von Typ I und II Adenomen nach Geschlecht, Alter und Koloskopieindikation: Typ I Adenome waren in allen Altersgruppen bei Männern häufiger als bei Frauen. Dieser geschlechtsspezifische Unterschied war bei Typ II Adenomen weniger deutlich ausgeprägt und jüngere Frauen hatten mehr flache Adenome als Männer der gleichen Altersgruppe.

Alter: ***Typ I - Aden.***	**<40**	**40-49**	**50-59**	**60-69**	**70-79**	**≥ 80**	**Gesamt**
w	0	3	9	18	27	12	69
m	1	4	39	63	34	13	154
D	1	5	8	23	28	13	78
Scr.	0	2	25	20	16	3	66
Sur.	0	0	15	37	17	9	78
Alter: ***Typ II - Aden.***	**<40**	**40-49**	**50-59**	**60-69**	**70-79**	**≥ 80**	**Gesamt**
w	3	7	33	49	47	19	158
m	0	2	47	55	59	17	180
D	3	6	32	25	37	23	126
Scr.	0	2	29	30	25	5	91
Sur.	0	1	19	48	44	8	120

Tabelle 7 Typ I und Typ II - Adenome: Verteilung auf Frauen (w) und Männer (m), Altersgruppen und Indikationsgruppen (D…Diagnostik, Scr…Screening, Sur…Surveillance)

Altersspezifische Unterschiede in der Lokalisation von Adenomen

Für die Verteilung von Adenomen auf die einzelnen Darmabschnitte konnten 575 Kolonadenome analysiert werden. Dabei sind die Zahlen für die relative Verteilung für die Altersgruppen der unter 50-jährigen Patienten aber wenig aussagekräftig, da hier nur eine geringe Anzahl von Adenomen vorlag (n=4 bzw. n=18) (siehe Tabelle 8). Auffällig ist die zunehmende Häufigkeit von Adenomen im Kolon transversum bei über 60 Jährigen und die Abnahme der Adenomhäufigkeit im linken Kolon. Im rechten Kolon ist der Anteil der Adenome unabhängig vom Alter knapp über ein Drittel aller Adenome in der jeweiligen Altersgruppe.

Alter	<40	40-49	50-59	60-69	70-79	≥ 80
Linkes Kolon	50,0%	38,9%	53,7%	34,6%	36,3%	9,8%
Kolon Transvers.	50,0%	11,1%	11,0%	28,7%	28,6%	50,8%
Rechtes Kolon	0,0%	50,0%	35,3%	36,7%	35,1%	39,3%
Summe	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	n=4	n=18	n=136	n=188	n=168	n=61

Tabelle 8 Altersunterschiede in der Lokalisation von Adenomen (Relative Verteilung)

Geschlechterspezifische Unterschiede in der Polypenform

Tabelle 9 zeigt die absoluten Häufigkeiten von Typ I und Typ II Polypen bei beiden Geschlechtern, sowie in Klammern den Anteil des jeweiligen Polypentypus an der Gesamtzahl beim jeweiligen Geschlecht. Von insgesamt 978 Polypen bei Männern, sind 21,4 % Typ I Polypen. Frauen weisen dagegen nur bei 16,2 % aller Polypen eine Typ-I Klassifikation auf.

	Typ I	Typ II	Summe
Frauen	151 (16,2%)	779 (83,8%)	930 (100%)
Männer	209 (21,4%)	769 (78,6%)	978 (100%)
Summe	360	1548	1908

Tabelle 9 Häufigkeiten von Polypenklassifikationen bei den Geschlechtern

Geschlechterspezifische Unterschiede in der Lokalisation von Adenomen

Abbildung 17 zeigt, wie sich die detektierten Adenome bei Frauen und Männern auf die Abschnitte des Kolon verteilen. Bei Frauen wurden die meisten Adenome im linken Kolon erfasst (46,5 %; n=121). Bei Männern waren dagegen die meisten Adenome im rechten Kolon lokalisiert, mit einem Anteil von 40 % (n=126). Im linken Kolon wurden bei Männern etwa gleich viele Adenome wie im Kolon Transversum erfasst (n=93 versus n=96).

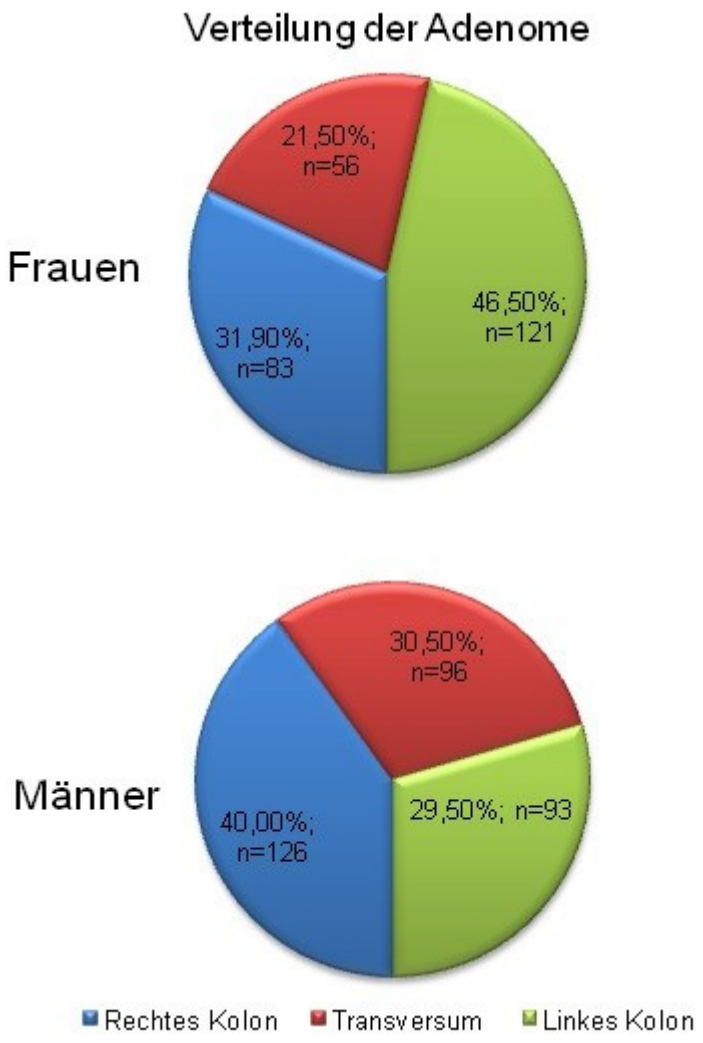

Abbildung 17 Verteilung der Adenome auf die Darmabschnitte bei Männern und Frauen.

3.7 Vorhersagekraft der Befunde des linken Kolon für das rechte Kolon und das Kolon transversum

Die folgenden Ergebnisse spiegeln die Vorhersagekraft der endoskopischen Befunde des linken Kolon für das rechte Kolon und Kolon Transversum wieder - oder mit anderen Worten, die Vorhersagekraft und Effektivität der Sigmoidoskopie. Bei der Sigmoidoskopie wird das Endoskop nur maximal bis zur linken Kolonflexur vorgeschoben. Bei negativen Befund bis dorthin, wird keine komplette Koloskopie angeschlossen.

Im vorliegenden Patientenkollektiv wurden bei 525 Koloskopien mindestens ein Polyp gefunden. Davon waren bei 98 Koloskopien Polypen nur im rechten Kolon

und/oder Kolon Transversum nachweisbar. (Das heißt, dass die übrigen Koloskopien (n=427) mind. einen Polypen im linken Kolon oder Polypen in linksseitigen und rechtsseitigen Kolonabschnitten/Kolon Transversum aufzeigten.)

Von den 98 Koloskopien mit ausschließlich rechtsseitigen Polypen, waren wiederum 72 Koloskopien einhergehend mit positiven Adenombefund - dies entspricht 73,5%.

Bei einer Beendigung der endoskopischen Untersuchung an der linken Kolonflexur bei negativem Polypenbefund, wären also 72 Adenomträger übersehen worden. Dies entspricht 10,2% der untersuchten Patienten (72 von 704 Koloskopien), 72 von 525 Patienten mit Polypen (13,7%) (siehe Abbildung 18) und 72 von 273 PatientInnen mit Adenomen (26,4%).

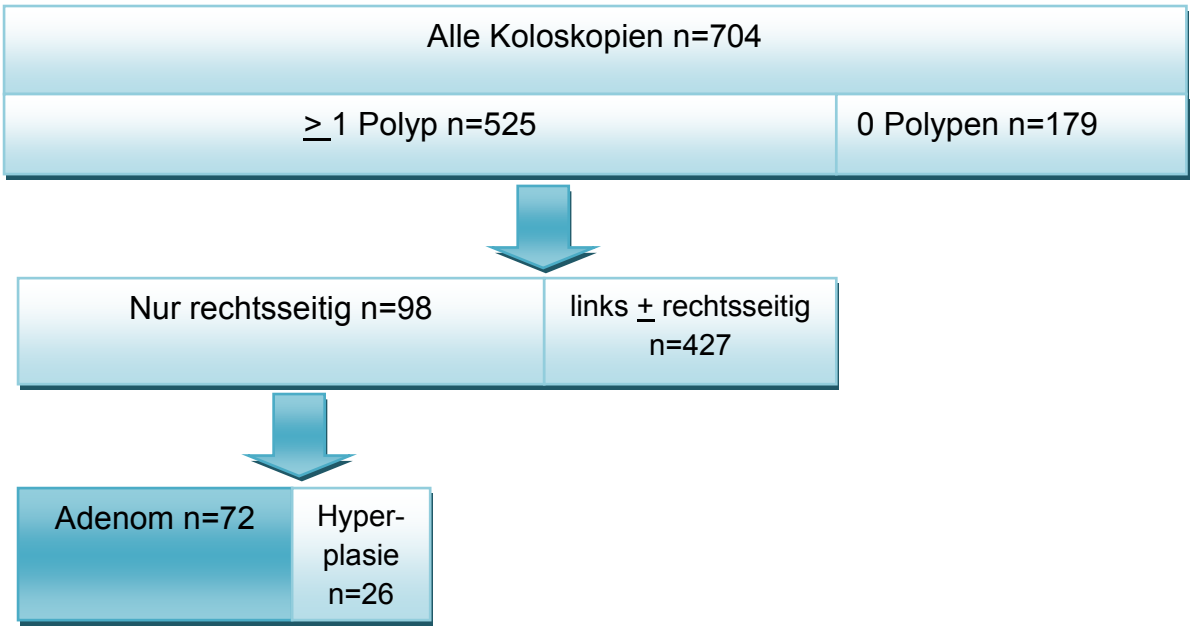

Abbildung 18 Adenombefunde bei Patienten ohne Befunde im linken Kolon

4 Diskussion

4.1 Warum lassen sich PatientInnen koloskopieren ?

Bei den KRK-Screeninguntersuchungen hatte die Altersgruppe der 50-59 jährigen den größten Anteil mit 61 von insgesamt 184 Untersuchungen (33%). Dies liegt im Einklang mit den aktuellen Empfehlungen zum Screeningprogramm, die eine erste Screeninguntersuchung für Männer und Frauen ab dem 50. Lebensjahr befürworten (8). Immerhin 29% aller Screenings entfiel auf die Altersgruppe der 60 bis 69 jährigen PatientInnen - ob hier das Gros auf erstmalige Screenings oder auf Folgescreenings entfällt, die planmäßig 7 bis 10 Jahre nach einem ersten Screening gemacht werden sollte, soweit dieses weitgehend blande Ergebnisse liefert (42), lässt sich allerdings aus den bestehenden Daten nicht herauslesen. Hier wären weitere Studien mit Daten notwendig, die es ermöglichen abzuschätzen in welchem Lebensalter PatientInnen der Empfehlung zu einem erstmaligen Kolonkarzinomscreening in der Praxis folgen.

Bei den jüngsten PatientInnen im Kollektiv stand dagegen in den meisten Fällen die Abklärung von Symptomen (Diagnostik-Gruppe) im Vordergrund: Bei den unter 40 jährigen wurden 78% aus diagnostischen Zwecken koloskopiert. Bei den restlichen 12% gaben wohl am ehesten außerordentliche familiäre Belastungen bzgl. Kolonkarzinom den Anlass zum Screening, bzw. chronische Darmerkrankungen den Anlass zu Surveillanceuntersuchungen. Auch bei den über 80 jährigen stand die diagnostische Indikation wieder im Vordergrund, da hier beispielsweise Koloskopien im Rahmen einer Anämieabklärung häufiger vorkommen, als bei jüngeren PatientInnen. Andererseits nimmt der Nutzen einer Screeninguntersuchung mit steigendem Lebensalter ab, da hier der Einfluss des Screenings auf Morbidität und Mortalität naturgemäß immer geringer wird.

Die Surveillanceuntersuchung hatte ihren maximalen Anteil in der Altersgruppe der 70-79 jährigen (37%) - hier spielten wohl zu einem Großteil "follow-up" Untersuchungen zu Adenomen eine Rolle, die in der Dekade zuvor diagnostiziert worden waren.

Diagnostische Koloskopien stellten in allen Altersgruppen den größten Anteil dar. Dies könnte vor allem auch dem Phänomen geschuldet sein, dass einige PatientInnen, neben den aus verschiedenen Quellen bekannten Empfehlungen zum Screening, auch einen konkreten Anlass im Sinne eines Symptoms "brauchen", um eine relativ aufwändige und teilweise unkomfortable Untersuchung, wie die Koloskopie an sich durchführen zu lassen. Wie viele Untersuchungen in dieser Patientengruppe, außer Kolonpolypen keine weiteren Befunde ergaben und somit den "Charakter" einer Screeninguntersuchung aufwiesen, wurde an dieser Stelle nicht analysiert - der Anteil dürfte aber hoch einzuschätzen sein.

4.1.1 Einfluss des Geschlechts auf die Koloskopieindikation

Den Anlass, den Männer und Frauen haben sich einer Koloskopie zu unterziehen, ist im vorliegenden Kollektiv unterschiedlich. 56% aller an Frauen durchgeführten Untersuchungen, dienten dem Zweck Symptome abzuklären, während sich lediglich 39% aller Männer einer diagnostischen Untersuchung unterzogen. Dies könnte möglicherweise mit einer höheren Bereitschaft bei Frauen zusammenhängen, ärztliche Betreuung in Anspruch zu nehmen - im Sinne eines anderen "health care seeking behaviour" bzw. "health information behaviour" (Verhaltensweisen, wie Menschen nach gesundheitsrelevanten Informationen oder professioneller Hilfe streben, diese erhalten, gewichten und einstufen)(43). Frauen waren auch insgesamt im Patientenkollektiv vorherrschend (n=396 vs. n=304). Andererseits könnten auch die bei Frauen höheren Inzidenzen häufiger intestinaler Erkrankungen zu dem wesentlich größeren Anteil diagnostischer Koloskopien bei Frauen führen. Vor allem das Reizdarmsyndrom (RDS) stellt hier einer sehr häufige Erkrankung dar, die vor allem bei Frauen auftritt: Bei etwa 50% aller PatientInnen mit gastrointestinalen Beschwerden können die Symptome letztlich auf einen Reizdarm zurückgeführt werden, wobei die Verteilung des RDS mit 2:1 zu Lasten der Frauen geht (62). Der Anteil der Surveillanceuntersuchungen war bei Männern wesentlich höher (32% vs. 20% bei Frauen). Dies könnte möglicherweise im Zusammenhang damit stehen, dass die

höheren Adenomdetektionsraten bei Männern zu mehr Surveillanceuntersuchungen führen.

4.2 PDR und ADR als Qualitätsparameter - was muss berücksichtigt werden?

PDR und ADR steigen mit dem Alter an. Vor allem ab dem 50. Lebensjahr steigen beide Parameter sprunghaft an. Außerdem bestehen wesentliche Unterschiede in der PDR bei Frauen und Männern. So lag die PDR bei Frauen in jeder Alterskategorie unter der der Männer, genauso wie die ADR. Insgesamt wurde bei Frauen eine PDR von knapp 70 % erreicht, bei Männern eine PDR von 80 %. Die ADR lag bei Frauen im Gesamtkollektiv bei 32 % - die der Männer bei 48 % (siehe Abbildung 8 und Abbildung 10). Um verschiedene Kollektive und somit verschiedene Untersucher miteinander vergleichen zu können, müsste (konsequenterweise) somit die ADR und PDR um einen Faktor korrigiert werden, der die Einflussgrößen Alter und Geschlechterverteilung im Kollektiv wiederspiegelt. Inwiefern so ein Korrekturfaktor Sinn macht und wie dieser anzuwenden wäre, müsste in weiteren Studien untersucht werden. Für Untersucher, die ein vom Durchschnitt stark abweichendes Patientenkollektiv haben, wäre ein solcher Faktor im Rahmen der Qualitätsevaluation aber sicherlich interessant.

Außer von Alter und Geschlecht, sind PDR und ADR auch von der Indikation der Untersuchung abhängig (siehe Tabelle 2): Die höchsten Raten wurden für Surveillanceuntersuchungen erreicht (87 % PDR bzw. 51 % ADR), gefolgt von Screeninguntersuchungen (79 % bzw. 40 %). Bei diagnostischen Untersuchungen wurde eine PDR von 63 % und eine ADR von 32 % erreicht. Diese durchaus wesentlichen Unterschiede könnten möglicherweise auf folgende Umstände zurückzuführen sein: Erstens lassen sich wesentlich mehr Frauen aus diagnostischen Gründen koloskopieren, die im Schnitt eine geringere PDR und ADR als Männer aufweisen. So kamen fast doppelt so viele Frauen mit der Indikation "Diagnostik" zur Koloskopie, als Männer (n=221 vs. n= 120)(siehe Tabelle 1). Bei Screeninguntersuchungen war dieser Überhang mit 96 versus 88

Männern nicht so hoch. Bei Surveillanceuntersuchungen waren Männer in der Mehrzahl (79 Frauen vs. 96 Männer). Zweitens war das Durchschnittsalter bei den diagnostischen Untersuchungen im Schnitt etwas geringer. So war das Durchschnittsalter bei hier 60,3 Jahren - beim Gesamtkollektiv lag das Durchschnittsalter bei 61,2 Jahren. Drittens könnte natürlich auch die Tatsache eine Rolle spielen, dass bei diagnostischen Untersuchungen das Hauptaugenmerk auf anderen Pathologien liegt, als auf - möglicherweise auch schwierig zu detektierende - polypoiden Läsionen des Kolons. Nichtdestotrotz sollten und werden auch diagnostische Untersuchungen zur Prävention des KRK genutzt.

Die Tatsache, dass bei Surveillanceuntersuchungen zuvor unter Umständen (nicht notwendigerweise, da auch Kontrolluntersuchungen bei anderen Erkrankungen als Surveillance gewertet wurde) bereits Polypen abgetragen worden waren, hat im Übrigen keinen negativen Einfluss auf PDR und ADR - wie bereits erwähnt, waren in dieser Gruppe die Raten am höchsten. Die in dieser Patientengruppe vorliegende Prädisposition könnte hier eine Rolle bei der Entstehung neuer Läsionen spielen.

Weitere Einflussgrößen auf ADR und PDR könnten beispielsweise die Qualität der vorrangehenden Darmreinigung und damit die Compliance des Patienten sein. Auch die Art und Qualität der Analgosedierung während der Untersuchung könnte eine wesentliche Rolle spielen.

4.3 Welches Alter ist sinnvoll für ein erstes Screening ?

Das Bundesministerium für Gesundheit und der Hauptverband der Sozialversicherungsträger in Österreich empfehlen derzeit ein erstes Screening im Rahmen der Kolonkarzinomprävention im Alter von 50 Jahren für beide Geschlechter (8).Da sich KRK-Inzidenzen und Inzidenzen von KRK-Vorläuferläsionen für Frauen und Männer in verschiedenen Altersgruppen unterscheiden, fordern einige Publikationen bei der Altersempfehlung für eine erste Screeningkoloskopie, zwischen Frauen und Männern zu differenzieren.

So gaben Ferlitsch et. al. zu bedenken, dass die "number needed to screen" (NNS) bezüglich advanced adenomas (AA) für Frauen aus der Altersgruppe der 55 bis 59 jährigen vergleichbar ist mit der NNS von Männern aus der Altersgruppe der 45 bis 49 jährigen. Die Daten entstammen aus der Kohortenstudie zum nationalen österreichischen KRK- Screeningprogramm. Die Autoren empfahlen in dieser Publikation eine Obergrenze bzgl. der NNS von 26. Dies entspräche nach den Daten dieser Studie einer Altersempfehlung für das Erstscreening von 45 Jahren bei Männern und 55 Jahren bei Frauen (38,42).

Die Daten, wie in 3.3 dargestellt (siehe Abbildung 10), können eine solche Empfehlung für alle Adenome (also auch kleine, nicht nur "advanced adenoma") nicht validieren: Die ADR ist für Frauen und Männer bis zum Alter von 49 annähernd gleich. So wurde in der Gruppe der 40 bis 49 jährigen eine ADR von 18,2 % bei Männern und 16,7 % bei Frauen ermittelt. Erst ab einem Alter von 50 steigt die ADR für beide Geschlechter sprunghaft an: In der Altersgruppe der 50 bis 59 jährigen ergab sich für Männer eine ADR von 54,1 % und bei Frauen eine ADR von 31,6 %. Für Männer ergab sich also eine ADR-Steigerung von 35,9 % vom Ausgangswert, während die Steigerung bei Frauen nur bei 14,9 % lag.

Weiters ist anzumerken, dass Screeningdaten für PatientInnen unter 50 in Österreich momentan wohl eher als ungenügend anzusehen sind. PatientInnen unter 50 werden außerhalb bestehender Empfehlungen gescreent, wobei damit zu rechnen ist, dass die Motivation sich einer Screeningkoloskopie zu unterziehen zum Teil gar nicht aus einem Präventionsgedanken heraus entspringt, sondern insgeheim auch der Abklärung von intestinalen Symptomen dient und die PatientInnen insofern mit einem wirklichen (asymptomatischen) Screeningkollektiv schlecht vergleichbar wären. Zweitens haben jüngere PatientInnen (im Sinne von unter 50 Jahren) wahrscheinlich auch häufiger familiäre Vorbelastungen bzgl. des KRK aufzuweisen. Insofern wird die ADR für PatientInnen aus diesen Altersgruppen eher überschätzt, da hier PatientInnen mit überdurchschnittlichem Risiko untersucht werden. Drittens muss beachtet werden, dass diese und auch die meisten anderen Studien, die sich auf Inzidenzunterschiede zwischen Frauen und Männern beziehen, *nur* die Korrelation zwischen Häufigkeiten kolorektaler Läsionen und dem Geschlecht aufdecken. Ob solche Korrelationen allein aus dem Geschlecht begründet werden können, oder ob vielmehr Unterschiede im

Lebensstil zwischen Frauen und Männern solche Korrelationen verursachen (zum Beispiel Ernährungsgewohnheiten, Nikotinkonsum, Adipositas und viele mehr), müsste genauer untersucht werden. Falls dem so wäre, müsste man sich überlegen inwiefern man solche verschiedensten Parameter in die Altersempfehlung für die erstmalige Teilnahme an einem KRK-Screening mit einfließen lassen sollte und ob solche komplizierte Empfehlungsmuster v.a. auch für den Bereich der medizinischen Primärversorgung, in dem der Überblick über Empfehlungen aus verschiedensten Fachgebieten der Medizin behalten werden muss, praktikabel wären.

International variieren die Empfehlungen für ein erstes koloskopisches Screening stark, was wohl weniger den epidemiologischen, als den gesundheitspolitischen Eigenheiten der jeweiligen Länder geschuldet ist. Die "American Cancer Society" (USA) beispielsweise, empfiehlt wie in Österreich eine erste Screeningkoloskopie ab dem 50 Lebensjahr (44). In Deutschland wird eine erste Screeningkoloskopie ab dem 55 Lebensjahr empfohlen (danach alle zehn Jahre bei durchschnittlichem Karzinomrisiko), wobei vom 50 bis zum 54 Lebensjahr ein jährlicher gFOBT empfohlen wird (45). Der britische "National health service" (NHS) empfiehlt ein Screening vom 60. bis zum 69. Lebensjahr. Dabei werden Patienten allerdings vorselektiert und erst nach einem positiven FOBT koloskopiert. PatientInnen über 70 können sich zwar auch screenen lassen, müssen den Test aber selbst anfordern (46). In Japan wird ein immunchemischer Stuhltest (iFOBT) ab dem 40 Lebensjahr angeboten - mit der Option einer Koloskopie, falls dieser positiv ausfällt (47,48). Alle aufgeführten Länder machen allerdings keine geschlechterspezifischen Unterschiede in ihren nationalen Screeningprogrammen (44-48).

4.4 ADR und PDR in den einzelnen Darmabschnitten[†]

Abbildung 9 und Abbildung 11 zeigen die Polypendetektionsraten bzw. Adenomdetektionsraten für die einzelnen Darmabschnitte. In Tabelle 10 sind diese Zahlen nochmals zusammengefasst und gegenübergestellt. Auffällig ist hier, dass die PDR von der ADR im rechten Kolon und in Kolon Transversum weniger differiert, als in den linken Kolonabschnitten: Ein errechneter Adenom-zu-Polypen-Detektionsratenquotient (APDRQ - also die ADR dividiert durch die PDR) ist im rechten Kolon mit 0,70 und im Transversum mit 0,61 wesentlich größer als im linken Kolon mit 0,31.

	Rechtes Kolon	Transversum	Linkes Kolon
PDR%	27	21,3	60,2
ADR%	19	12,9	18,5
APDRQ	0,70	0,61	0,31

Tabelle 10 PDR, ADR und APDRQ für die einzelnen Kolonabschnitte

Der Grund dafür ist, dass Polypen im linken Kolon wesentlich häufiger vorkommen, als im rechten, diese aber dafür wesentlich häufiger sehr klein (Durchmesser bis 5mm) und flach sind (Typ II). Diese kleinen und flachen Polypen wiederrum haben eine deutlich geringere Wahrscheinlichkeit für eine adenomatöse Histologie, als größere und erhabene (Typ I) Polypen (siehe dazu auch 3.4). Schlussfolgernd lässt sich also sagen, dass somit auch die Wahrscheinlichkeit für einen Polypen im rechten Kolon größer ist histologisch ein Adenom zu sein, als für einen distal gelegenen Polypen.

Zweitens lässt sich für ADR und PDR als Qualitätsindikatoren anmerken, dass diese zwar für die Abschnitte proximal der linken Kolonflexur gut korrelieren, allerdings distal davon weit auseinandergehen, so dass die PDR als

[†] Sofern im Fließtext nicht anders angegeben, bezeichnet der Terminus "proximales Kolon" in dieser Arbeit, wie auch meist in der Literatur das Zökum, Kolon ascendens und Kolon transversum. Der Terminus "distales Kolon" bezeichnet Kolon descendens, Kolon sigmoideum und Rektum und wird Synonym zum Begriff "linkes Kolon" verwendet. Der Begriff "rechtes Kolon" wird in der Literatur oft nicht einheitlich verwendet, meint aber in dieser Arbeit Zökum und Kolon ascendens.

Surrogatparameter für die ADR zumindest für die linken Kolonabschnitte wohl nicht gut geeignet ist.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen jüngst Boroff et. al. in einer Studie der Mayo Clinic, Arizona. Die Autoren merkten hier außerdem an, dass in diesem Zusammenhang steigende Polypendetektionsraten im Rahmen der Qualitätsverbesserung in der Koloskopie, nicht zwingend zu steigenden Adenomdetektionsraten führen müssen. Vermehrte Abtragungen von Polypen könnten vor allem die linken Kolonabschnitte betreffen, in denen sehr viele Gewebshyperplasien vorliegen, deren Detektion nicht zwingend zu einer wesentlich höheren ADR führt (32).

Auf der anderen Seite könnte ein Anstieg in der "ADR-Performance" bei Koloskopikern v.a. in der vermehrten Detektion von proximalen Adenomen begründet liegen, da es in diesen Kolonregionen schwieriger sein könnte, vor allem flache und kleine Läsionen zu entdecken. Um diese Hypothese zu bestätigen bräuchte es weitere Studien, die sich mit diesem Thema beschäftigen.

Eine höhere Adenomdetektionsrate geht mit einem geringeren Risiko von Intervallkarzinomen einher, senkt die Inzidenz- und Mortalitätsraten bezüglich des kolorektalen Karzinoms und verbessert das Gesamtüberleben (34).

4.5 Verteilung der Adenome im Kolon: Häufigkeit proximaler Adenome im Vergleich zu anderen Studien

Teilt man das Kolon in einen distalen und einen proximalen Abschnitt, mit der linken Kolonflexur als Grenzlinie, so liegen im vorliegenden Patientenkollektiv 63%, also knapp zwei Drittel aller Adenome, in den proximalen Regionen des Kolons (siehe Abbildung 12). Vergleicht man den Anteil proximaler Adenome an der Gesamtzahl der detektieren Adenome mit Daten aus anderen Studien, so stellt man fest, dass dieser Anteil relativ hoch ist:

So veröffentlichten beispielsweise Shinya und Wolff 1979 eine Studie in *Annals of Surgery,* in der sich die detektierten tubulären Adenome in einem Kollektiv nur zu etwa 23% auf die proximalen Regionen des Kolons verteilten (40). Konishi und

Morson kamen 1982 mit knapp 23% proximaler Adenome auf einen ähnlichen Anteil (49).

Parente et. al. publizierten in einer Studie aus dem Jahr 2014 einen Anteil von 33% proximal gelegener Adenome, wobei die Autoren dieser Studie auch einen Shift der Adenome vom distalen hin zum proximalen Kolon bestätigen, der mit steigendem Alter der Patienten korreliere, wobei in dieser Studie nur PatientInnen mit positiven iFOBT-Test eingeschlossen wurden. Weitere signifikante Prädiktoren für das Auftreten von proximalen Adenomen waren hier auch männliches Geschlecht, Familienanamnese bezüglich KRK, sowie das Auftreten von mindestens einem fortgeschrittenem Adenom (50). Der besagte "Links-Rechts-Shift" in den letzten Jahrzehnten wurde schon von mehreren Autoren diskutiert. Bai et. al. publizierten dagegen 2010 Daten aus China, aus denen hervorgeht, dass ein signifikanter Anstieg des Anteils rechtsseitiger/proximaler Adenome mit dem Alter des Patienten nicht existiert. In dieser Studie war der Anteil proximaler Adenome mit 38% höher als in der vorhergenannten (51). 2012 kamen Kiedrowski et. al. ebenfalls zu dem Schluss, dass der Anteil der proximal gelegenen Adenome nicht mit dem Alter von Patienten korreliert. Außerdem wird in dieser Studie ein Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und proximaler Adenome negiert (52). Andere Studien wiederum, finden eine überzufällige Wahrscheinlichkeit für proximale Adenome bei Frauen (53).

Die Daten in unserem Patientenkollektiv können eine Korrelation zwischen höherem Lebensalter und höherer Prävalenz *rechtsseitiger* Adenome ebenfalls nicht bestätigen. Sie zeigen ein im wesentlichen altersunabhängiges Vorkommen bzw. Auftreten von Adenomen in den rechtsseitigen Kolonregionen (siehe 3.6 bzw. Tab. 8). So liegt der Anteil der detektierten Adenome in allen Altersgruppen über 50 Jahren in einem Bereich zwischen 35,1% und 40,3%. In der Altersgruppe der 40 bis 49- jährigen lag der Anteil dieser rechtsseitigen Adenome mit 50% noch höher - allerdings ist die statistische Aussagekraft aufgrund der niedrigen Fallzahl von Adenomen (n=18), für diese Altersgruppe beschränkt. Nimmt man aber die Adenome aus dem Kolon transversum dazu, deren Anteil von 11% (50-59 Jahre) auf 50% bei den mindestens 80-jährigen ansteigt, so erkennt man aber in der Tat einen Anstieg der proximalen Adenome bei älteren PatientInnen.

Doch welche Faktoren könnten zu diesem exorbitant hohen Anteil von 63% (siehe Abb. 12) proximaler Adenome geführt haben?

1. War die Vorbereitung zur Koloskopie (Kolonlavage) sehr gut: So wurden in nur 6,2% (n=43) aller untersuchten Patienten Stuhlverunreinigungen bei der Koloskopie festgestellt. Dieser niedrige Wert könnte die Anzahl der detektierten Adenome - und hier v.a. den Anteil detektierter proximaler Adenome - vergrößert haben.

2. Wurde eine "Cecum Intubation Rate" ("CIR") von 98,3 % erreicht, was ebenfalls einem hohen Wert entspricht. Die Tatsache, dass wenige Koloskopien vor Erreichen der maximal proximal gelegenen Kolonregionen abgebrochen wurden, könnten die Anzahl der detektierten proximalen Adenome ebenfalls erhöht haben.

3. Die ADR ist ein etablierter Qualitätsparameter in der Koloskopie. Hier wurde der Durchschnitt mit einer ADR von 39% weit übertroffen. Eventuell könnte diese Overperformance bezüglich der ADR, insbesondere mit einer vermehrten Detektion proximaler Adenome vergesellschaftet sein.

4. Postulieren manche Studien einen Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Auftreten proximal gelegener Adenome (53). Wir können diesen Zusammenhang in unserem Patientengut aber nicht bestätigen, da der Anteil der Adenome bei Männern im proximalen Kolon größer war als bei Frauen, allerdings mehr Frauen als Männer untersucht wurden (siehe Abb. 17).

Ein "Shift" hin zu proximal gelegenen Adenomen in den letzten Jahrzehnten, könnte also neben biologischen Gründen, vor allem auch darauf zurückzuführen sein, dass verbesserte Voraussetzungen (Training, Vorbereitung auf die Koloskopie, verbesserte Endoskope) zu einer höheren Adenomdetektionsrate führen, die sich vor allem aus Adenomen der proximal gelegenen Regionen speist, die unter früheren Voraussetzungen nicht detektiert werden konnten. Dass biologische Gründe aber auch eine Rolle spielen könnten zeigt, dass nicht nur bei Adenomen, sondern auch bei Karzinomen ein Shift in den letzten 6-7 Dekaden zu beobachten ist. So machen heute zum Beispiel in den USA proximale Karzinome 40 bis 44% von allen KRK aus (63).

4.6 Häufigkeit von kleinen und flachen Adenomen - Folgen für die klinische Praxis

Die meisten abgetragenen Adenome im Kollektiv waren Polypen in der Größenkategorie "minute" (1-5 mm) und "small" (6-7mm). Von den 531 abgetragenen Adenomen zu denen der Durchmesser bekannt war, lagen 459 in diesen beiden Kategorien - und dies, obwohl die Wahrscheinlichkeit für eine adenomatöse Histologie mit der Größe der Polypen zunimmt (von 23 % für bis zu 5 mm große Polypen auf 82% für Polypen mit einem Durchmesser von 10mm und mehr). Die Wahrscheinlichkeit, dass es sich bei einem Polypen um ein Adenom handelt, ist außerdem bei den klassisch-polypösen Läsionen (Typ I) größer, als bei flachen. Nichtsdestotrotz sind die meisten abgetragenen und histologisch verifizierten Adenome im Kollektiv flach (60,6%).(siehe 3.4/Tab.4/5).

In der wissenschaftlichen Diskussion steht derzeit auch der Nutzen der Anwendung von sogenannten "Cut and discard"- bzw. "Do not resect"- Strategien für den Umgang mit kleinen Polypen. "Cut and discard" heißt, dass kleine Polypen rein visuell charakterisiert werden und bei Fehlen makromorphologischer Anzeichen für eine fortgeschrittene Dysplasie diese zwar reseziert werden, aber keiner weiteren histopathologischen Untersuchung zugeführt werden. Bei der "do not resect" - Strategie werden sehr kleine Polypen mit einem Durchmesser bis zu 5 mm bei Fehlen morphologischer Auffälligkeiten einfach in-Situ belassen, ohne diese zu resezieren. Beide Methoden setzen die Anwendung einer "Narrow-band-imaging" (NBI) Technologie voraus, wodurch die Polypenmorphologie auf verschiedene Kriterien untersucht werden kann (Farbe, Gefäßzeichnung und andere Charakteristiken).Die Anwendung dieser Methoden soll die Kosteneffektivität von Koloskopien verbessern (54-57).

Unsere Daten zeigen, dass gut die Hälfte aller detektieren Adenome in der Größenkategorie mit einem Durchmesser von 5 mm oder kleiner zu finden ist.

4.7 Effektivität der Sigmoideoskopie

Wie schon in 3.7 beschrieben, wären bei sigmoidoskopischen (partielle Koloskopie bis maximal zur linken Kolonflexur) Untersuchungen des Kolons zumindest 72 TrägerInnen von Adenomen übersehen worden. Dies entspricht einem Anteil von 10,2% aller PatientInnen, bzw. 26,4% aller Adenomträger.

In der von der ÖGGH angefertigten Leitlinie "Qualitätsgesicherte Vorsorgekoloskopie" ist beispielsweise unter den "Rationalen der Screeningkoloskopie" aufgeführt, dass "das Testverfahren (...) eine hohe Sensitivität und Spezifität aufweisen (soll), daher soll der Test die gesuchte Erkrankung (die bestehenden Risikofaktoren) mit möglichst großer Sicherheit nachweisen oder ausschließen können" (9). Ob ein Testverfahren, bei der gut ein Viertel aller Träger von Risikofaktoren (sprich Adenomen) nicht erkannt wird, solchen Ansprüchen genügt, ist wohl eher auszuschließen. Zwar verringert auch die Sigmoideoskopie Mortalität und Inzidenzen bzgl. des kolorektalen Karzinoms, allerdings in weitaus geringerem Ausmaß als die Koloskopie (siehe 1.2.2) (15,16). Weiters ist auch eine ausreichende Akzeptanz in der Bevölkerung nötig, um die gewünschten epidemiologischen Veränderungen durch ein Screeningprogramm zu bewirken, so dass ein gesundheitspolitischer Nutzen darstellbar wird (9). Voraussetzung für eine genügende Akzeptanz ist wohl auch eine relativ hohe Gewissheit für die PatientInnen, dass nach einer solchen Intervention das Risiko an einem KRK zu erkranken, so weit wie möglich gesenkt wird. Bei der Sigmoideoskopie als Screeningmethode könnte man dies unter Einbeziehung der vorliegenden Zahlen nicht behaupten.

Dass mit einer Sigmoideoskopie eine nicht unerhebliche Anzahl an Adenomträgern übersehen würde, ist auch durch viele andere Studien belegt. Nicholson et al. kamen z.B. auf einen ähnlich großen Anteil an Patienten mit Adenomen, die nur Adenome im proximalen Kolon hatten (25%) (58). Bei der nationalen österreichischen Kohorte zum Koloskopiescreeningprogramm lag ein Anteil von 20,5 % aller Polypenträger vor, die keine Polypen distal der linken Flexur in sich trugen (38). Weiters ist in diesem Zusammenhang anzumerken, dass das Verhältnis von sessilen serratierten Adenomen zu hyperplastischen Polypen im proximalen Kolon laut Studienlage eher zu den SSA verschoben ist,

als im distalen Kolon (59). Diese SSA sind mit einem erhöhten Risiko für KRK und insbesondere Intervallkarzinome assoziiert (4,60). Ein Auftreten von Adenomen im distalen Kolon bei der Sigmoidoskopie, welches traditionellerweise als Indikation für eine Koloskopie dient, scheint dabei nicht mit dem Auftreten von SSA in proximalen Kolon assoziiert zu sein (61). Demnach wäre die Sigmoideoskopie als Indikator für mögliche Adenome proximal der linken Kolonflexur unzulässig.

4.8 Limitationen der Studie

Die Methodik der Analyse bringt einige Limitationen mit sich. So wurden die erfolgten Untersuchungen von nur einem Endoskopiker durchgeführt. Dies führt dazu, dass die Ergebnisse natürlich stark von Erfahrung, Expertise und Training des Untersuchers abhängig sind. Diese Beschränkung führt einerseits dazu, dass die Ergebnisse nur sehr schwer mit den Ergebnissen von größeren Studien, beispielsweise nationalen Kohortenstudien, zu vergleichen sind. Hier werden Daten von Untersuchungen von sehr vielen Endoskopikern verwendet, die naturgemäß teilweise sehr große Unterschiede im individuellen Können aufweisen. Andererseits weist dieses monozentrische Studiendesign aber auf interessante Möglichkeiten hin, beispielsweise in der erreichbaren Adenomdetektionsrate oder in der möglichen Entdeckungsrate kleiner und flacher Läsionen. Große Studien führen dagegen immer nur zu Durchschnittswerten. In der Frage, welche Werte Qualitätsparameter in der Koloskopie erreichen können, muss man aber auch von individuellen (Maximal-) Werten ausgehen. Die in dieser Untersuchung erreichten Werte für ADR und PDR liegen im obersten Bereich, der in der Literatur angegeben individuellen Schwankungsbereiche.

Eine weitere Limitation der Studie ist die relativ kleine Patientenzahl (698). *Relativ* klein ist diese Zahl aber freilich nur im Vergleich mit besagten Kohortenstudien. So reicht die Anzahl nicht aus um z.B. Aussagen über eine ganze Population zu treffen, wohl aber um signifikante Ergebnisse zu einer interessanten Stichprobe zu liefern, wie sie hier vorliegt.

Ein weiterer Faktor, die die Aussagekraft der Studie limitieren ist ein eventueller Selektionsbias: So ist das Patientenkollektiv letztlich nicht repräsentativ für die

Gesamtbevölkerung. Bei der Einrichtung, in der die Untersuchungen durchgeführt wurden, handelt es sich um eine Privatklinik, was dazu führt, dass das Patientengut soziokulturell selektiert ist. Dies könnte zu Eigenheiten des Kollektivs im Vergleich zur Gesamtpopulation führen - beispielsweise bezüglich Essgewohnheiten, Gesundheitsbewusstsein (Alkohol- und Nikotinkonsum, "health care seeking behaviour") oder Umweltbelastungen.

4.9 Zusammenfassung der Diskussion

Bei den Screeninguntersuchungen hatte die Altersgruppe der 50 bis 59 jährigen PatientInnen den größten Anteil (33%), was sich mit den aktuellen Empfehlungen zum KRK-Screeningprogramm in Österreich erklärt. Bei den jüngsten und ältesten PatientInnen im Kollektiv stand die Abklärung von Symptomen (Diagnostik-Gruppe) im Vordergrund. Der Anteil der Surveillanceuntersuchungen war bei den 70 bis 79 jährigen am größten. Diagnostische Koloskopien stellten in allen Altersgruppen den größten Anteil dar. Frauen unterzogen sich dabei anteilsmäßig öfter einer diagnostischen Untersuchung als Männer, was z.B. durch erhöhte Inzidenzen chronischer Beschwerden oder einem zu Männer differierenden "health care seeking behaviour" erklärt werden kann (siehe 4.1).

PDR und ADR sind von verschiedenen Faktoren, wie Alter, Geschlecht und Koloskopieindikation abhängig. Bei der Qualitätsevaluation mittels dieser Parameter sollte dies berücksichtigt werden (siehe 4.2).

Dass Frauen und Männer genderspezifische Altersempfehlungen für eine erste KRK-Screeninguntersuchung benötigen, lässt sich durch die vorliegenden Daten nicht validieren, da die ADR für Frauen und Männer bis zum 50. Lebensjahr annähernd gleich ist. Um das 50. Lebensjahr ist allerdings für beide Geschlechter ein deutlicher Sprung in den Detektionsraten für beide Geschlechter erkennbar, der insofern die Sinnhaftigkeit derzeitiger Empfehlungen in Österreich statistisch untermauert (siehe 4.3).

PDR und ADR differieren im linken Kolon sehr stark, da im linken Kolon hyperplastische Polypen sehr häufig sind. Die PDR sollte daher als

Surrogatparameter für die ADR im linken Kolon nicht angewendet werden (siehe 4.4).

Der Anteil proximaler Adenome ist in unserer Studie, im Vergleich zu anderen Studien, sehr hoch. Die Daten in unserem Patientengut konnten dabei eine Korrelation zwischen der Prävalenz proximaler Adenome und steigendem Lebensalter validieren - in diesen proximalen Regionen allerdings nur für das Kolon transversum. Faktoren die zu einem exorbitant hohen Anteil im Patientengut geführt haben könnten sind u.a. eine sehr gute Kolonlavage und Patientencompliance, eine hohe Cecum-intubation-rate sowie eine hohe ADR (siehe 4.5).

Die meisten detektierten Adenome sind flach und klein (Durchmesser kleiner oder gleich 7 mm), obwohl die Wahrscheinlichkeit für eine adenomatöse Histologie in größeren Polypen und in Polypen mit Typ-I Klassifikation höher ist (siehe 4.6).

Bei einer sigmoidoskopischen Untersuchung wären etwa ein Viertel aller Adenomträger nicht als solche identifiziert worden. Die Sigmoidoskopie ist somit heutigen Qualitätsansprüchen an ein Krebsvorsorgeprogramm nicht gerecht (siehe 4.7).

Literaturverzeichnis

1. Herold G. Kolorektales Karzinom. In: Herold G. editor. Innere Medizin Köln; 2013; p.490-495.

2. Statistik Austria. 2013; Available at: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/dickdarm_enddarm/. Accessed 07/30, 2014.

3. Hauser H, *Das Kolorektale Karzinom - Teil I: Epidemiologie, Präkanzerosen, Primär- und Sekundärprävention*. J Gastroenterol Hepatol Erkr, 2004.2(4):p. 1-6.

4. Herold G. Polypen des Kolons. In: Herold G, editor. Innere Medizin Köln; 2013. p. 488-490.

5. Rubio C.A., et. al.: Assessing the size of polyp phantoms in tandem colonoscopies. Anticancer Res,2009. 29(5): p.1539-45.

6. Participants in the Paris Workshop. *The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002*. Gastrointest Endosc, 2003. 12(58)(6. Supplement):p.3-p.43.

7. Böcker W. DH. *Pathologie*. 5.th ed. München ; Jena: Elsevier, Urban und Fischer; 2012. p. 611-612.

8. Gesundheit.gv.at. *Öffentliches Gesundheitsportal Österreichs*. Available at: https://www.gesundheit.gv.at/Portal.Node/ghp/public/content/Die_Vorsorgeuntersuchung_LN.html. Accessed 28/12, 2014.

9. Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH). *Leitlinie - Qualitätsgesicherte Vorsorgekoloskopie*, 2010. 09/29/2010; Vers. 1.5.

10. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). *S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom*. 2013; Langversion 1.0.

11. Kahi, C.J., et al, *Effect of screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2009.7(7): p.770-5.

12. Pox, C.P., et.al., *Efficacy of a nationwide screening colonoscopy program for colorectal cancer*. Gastroenterology, 2012 Jun;142(7):p.1460-7.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2012.03.022. Epub 2012 Mar 21.

13. Waldmann E., Regula J., Ferlitsch M., *How can screening colonoscopy be optimized?* Dig Dis, 2015;33(1):p.19-27. Epub 2014 Dec 17.

14. Radlberger, P., Zechmeister, I., *Kolonkrebssreening. Teil 2: Gesundheitsökonomische Evaluationen und Aspekte der Kostenentwicklung. HTA Projektbericht*, 2009;41b.

15. Chan, A.T. et. al., *Longterm Colorectal Cancer Incidence and Mortality after Lower Endoscopy.* N Engl J Med, 2013; 369: p.1095-1105.

16. Atkin, W.S., et. al., *Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial.* Lancet, 2010; 375(9726): p. 1624-33.

17.Atkin W.S., Cook C.F., Cuzick J., Edwards R., Northover J.M., Wardle J., UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial Investigators., *Single flexible sigmoidoscopy screening to prevent colorectal cancer: baseline findings of a UK multicentre randomised trial.* Lancet. 2002 Apr 13;359(9314):p. 1291-300.

18. Hewitson, P., et al., *Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult.* Cochrane Database Syst Rev, 2007(1): p. CD001216.

19. Mandel, J.S., et al., *The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer.* N Engl J Med, 2000. 343(22): p. 1603-7.

20. Church, T.R., et. al., *Long-Term Mortality after Screening for Colorectal Cancer.* N Engl J Med, 2013. 369(12): p. 1106-14.

21. Imperiale, T.F., et al., *Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population.* N Engl J Med, 2004. 351(26): p. 2704-14.

22. Haug U., Hundt S., Brenner H., *Sensitivity and specificity of faecal tumour M2 pyruvate kinase for detection of colorectal adenomas in a large screening study.* Br J Cancer. 2008 Jul 8;99(1):133-5.

23. Möslein G., et al., *Analysis of the statistical value of various commercially available stool tests - a comparison of one stool sample in correlation to colonoscopy*. Dtsch Med Wochenschr. 2010 Mar;135(12):557-62.

24.de Haan M.C., van Gelder R.E., Graser A., Bipat S., Stoker J., *Diagnostic value of CT-colonography as compared to colonoscopy in an asymptomatic screening population: a meta-analysis*. Eur Radiol. 2011 Aug;21(8):p. 1747-63. doi: 10.1007/s00330-011-2104-8. Epub 2011 Apr 1.

25.van der Paardt M.P., et al., *Magnetic resonance colonography with automated carbon dioxide insufflation: Diagnostic accuracy and distension*. Eur J Radiol. 2014 May;83(5):p.743-50. doi: 10.1016/j.ejrad.2014.01.013. Epub 2014 Jan.

26. Achiam M.P., Løgager V.B., Chabanova E., Eegholm B., Thomsen H.S., Rosenberg J., *Diagnostic accuracy of MR colonography with fecal tagging*. Abdom Imaging. 2009 Jul;34(4):p.483-90

27. DocCheck Flexikon; Available at: http://flexikon.doccheck.com/de/Kapselendoskopie; Accessed 04/09, 2014.

28. Eliakim, R., et. al., *Prospective multicenter performance evaluation of the second-generation colon capsule compared with colonoscopy*. Endoscopy, 2009. 41(12): p. 1026-31

29.Rembacken B., et al, *Quality in screening colonoscopy: position statement of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE).* Endoscopy. 2012 Oct;44(10):p.957-68. doi: 10.1055/s-0032-1325686. Epub 2012 Sep 17.

30. Rex D., et al., *Quality indicators for colonoscopy*. Gastrointest Endosc 2006; 63:p. 16.

31. *Voraussetzungen gemäß § 135 Abs. 2 SGB V zur Ausführung und Abrechnung von koloskopischen Leistungen (Qualitätssicherungsvereinbarung zur Koloskopie) vom 15. Juni 2012*. [Internet] Accessed 01/03/2015. URL: http://www.kbv.de/media/sp/Koloskopie.pdf

32. Boroff E.S., et. al.. *Polyp and Adenoma detection Rates in the Proximal and Distal Colon*. Am J Gastroenterol 2013; 108: p. 993-999.

33**.** Kaminski M.F., et al: *Quality Indicators for Colonoscopy and the Risk of interval Cancer,* N Engl J Med, 2010;362: p. 1795-1803.

34. Corley, D.A., et. al, *Adenoma Detection Rate and Risk of Colorectal Adenoma and Death*: N Engl J Med 2014; 370:p. 1298-1306.

35. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung für die Bundesrepublik Deutschland: *Projekt wissenschaftliche Begleitung von Früherkennungskoloskopien in Deutschland,* Berichtszeitraum 2008 - 6. Jahresbericht. [Internet] Accessed 03/01/2015. URL: http://www.aerzteblatt.de/down.asp?id=5185

36. Regula J., et al., *Colonoscopy in Colorectal-Cancer Screening for Detection of Advanced Neoplasia*. N Engl J Med 2006; 355: 1863-1872.

37. Coe S.G., Wallace M.B., *Assesment of adenoma detection rate benchmarks in women versus men.* Gastrointestinal Endoscopy 2013; 77(4): p. 631-635.

38. Ferlitsch M., et. al., *Sex-Specific Prevalence of Adenomas, Advanced Adenomas, and Colorectal Cancer in Individuals Undergoing Screening Colonoscopy*. JAMA September, 2011;306(12): p. 1352-1358.

39. Kozbial K., et al., *High quality of screening colonoscopy in Austria is not dependent on endoscopist specialty or setting*. Endoscopy. 2014. [Epub ahead of print]

40. Shinya H., Wolff W.I., *Morphology, Anatomic Distribution and Cancer Potential of Colonic Polyps.* Annals of Surgery, 1979;190(6). p. 679-683.

41. Rabenbeck L., Davila J.A., El-Serag H.B. . *Is there a true "shift" to the right colon in the incidence of colorectal cancer?* Am J Gastroenterol 2003;98:p. 1400-1409.

42. Ferlitsch M. et al.: *Empfehlungen der ÖGGH zur Darmkrebsvorsorge und Nachsorge nach koloskopischer Polypektomie*. Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen.2012; 10 (4), 29-30.

43. Ek S., *Gender differences in health information behaviour: a Finnish population-based survey*. Health Promot Int. 2013 Aug 28. [Epub ahead of print].

44. American Cancer Society - Colorectal Cancer Prevention and Early Detection. [Internet]. URL: http://www.cancer.org/cancer/colonandrectumcancer/moreinformation/colonandrectumcancerearlydetection/colorectal-cancer-early-detection-acs-recommendations. Accessed 12/30/2014.

45.Bundesministerium für Gesundheit - Früherkennung & Vorsorge. [Internet]. URL: http://www.bmg.bund.de/krankenversicherung/leistungen/frueherkennung-vorsorgeleistungen.html Accessed 12/30/2014.

46. NHS Bowel Cancer Screening Programme - Who is eligible for bowel cancer screening? [Internet]. URL: http://www.cancerscreening.nhs.uk/bowel/eligible-bowel-cancer-screening.html. Accessed 12/30/2014.

47.Saito H., Machii R., Takahashi N. : *Screening for colorectal cancer in Japan: how could we reach the goal?*. Nihon Rinsho. 2014 Jan;72(1):15-21.

48.Benson V.S., Patnick J., Davies A.K., Nadel M.R., Smith R.A., Atkin W.S.; *International Colorectal Cancer Screening Network: Colorectal cancer screening: a comparison of 35 initiatives in 17 countries*. Int J Cancer. 2008 Mar 15;122(6):p. 1357-67.

49. Konishi F.,Morson B.C. *Pathology of colorectal adenomas: a colonoscopic survey.* J Clin Pathol 1982;35:p. 830-841.

50. Parente F., et. al., *Anatomic distribution of cancers and colorectal adenomas according to age and sex and relationship between proximal and distal neoplasms in an i-FOBT-positive average-risk Italian screening cohort*. Int J Colorectal Dis. 2014 Jan;29(1):p.57-64. doi: 10.1007/s00384-013-1759-9. Epub 2013 Aug 24.

51. Bai Y., Gao J., Zou D.W., Li Z.S. *Distribution trends of colorectal adenoma and cancer: a colonoscopy database analysis of 11,025 Chinese patients*. J Gastroenterol Hepatol. 2010 Oct;25(10):p.1668-73.

52. Kiedrowski M., et. al. *Proximal shift of advanced adenomas in the large bowel– does it really exist?* Pol Arch Med Wewn. 2012;122(5):p.195-9. Epub 2012 Apr 30.

53. Yang J., Tang S., Wu R., Yang Q. *Distribution Patterns of Colorectal Cancer and its Precursors.N A J Med Sci. 2013;6(2):p.57-62. DOI: 10.7156/najms.2013.0602057.*

54. Ignjatovic A., East J.E., Suzuki N., Vance M., Guenther T., Saunders B.P.*, Optical diagnosis of small colorectal polyps at routine colonoscopy (Detect InSpect ChAracterise Resect and Discard; DISCARD trial):* a prospective cohort study. Lancet Oncol. 2009 Dec;10(12):p. 1171-8.

55. Paggi S., et. al.: *Resect and discard strategy in clinical practice: a prospective cohort study*. Endoscopy. 2012 Oct;44(10):p.899-904.

56. Hassan C., Pickhardt P.J., Rex D.K. *A resect and discard strategy would improve cost-effectiveness of colorectal cancer screening*. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010 Oct;8(10):p.865-9, 869.e1-3.

57.Hewett D.G., Huffman M.E., Rex D.K.: *Leaving distal colorectal hyperplastic polyps in place can be achieved with high accuracy by using narrow-band imaging: an observational study*. Gastrointest Endosc. 2012 Aug;76(2):p.374-80.

58. Nicholson F.B., Korman M.G., Stern A.I., Hansky J.: *Distribution of colorectal adenomas: implications for bowel cancer screening*. Med J Aust. 2000 May 1;172(9):p.428-30.

59. Hazewinkel Y., et al. *Prevalence of serrated polyps and association with synchronous advanced neoplasia in screening colonoscopy.* Endoscopy. 2014 Mar;46(3):p.219-24.

60. Langner C. *Serrated and non-serrated precursor lesions of colorectal cancer*. Dig Dis. 2015;33(1):p.28-37. doi: 10.1159/000366032. Epub 2014 Dec 17.

61. Kahi C.J., Vemulapalli K.C., Snover D.C., Abdel Jawad K.H., Cummings O.W., Rex D.K. *Findings in the Distal Colorectum Are Not Associated With Proximal Advanced Serrated Lesions.* Clin Gastroenterol Hepatol. 2014 Jul 30. pii: S1542-3565(14)01089-1. [Epub ahead of print].

62. Herold G. Reizdarmsyndrom. In: Herold G, editor. Innere Medizin Köln; 2013. p. 485-486.

63. Papagiorgis P.C., et. al. *Proximal shift of colorectal cancer. A persistent phenomenon with multiple causes, patterns and clinical implications.* J BUON. 2014 Jul-Sep;19(3):605-17.