

Diplomarbeit

**Interobserver-Variabilität in der histopathologischen
Analyse polypoider und nicht-polypoider präinvasiver
kolorektaler Läsionen**

eingereicht von

Luisa Schlagbauer

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr.ⁱⁿ med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Diagnostik und Forschungs- (D&F) Institut für Pathologie

unter der Anleitung von

Univ.-Doz. Univ. FA Dr.med. Cord Langner

und

Univ. FÄ in Dr. ⁱⁿ med.univ. Marion Pollheimer

Graz, am 27.01.2023

1. 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, am 27.01.2023

Luisa Schlagbauer eh.

2. Danksagung

Ich möchte mich allem voran bei Univ. FÄ in Dr. ⁱⁿ med.univ. Marion Pollheimer, für die unermüdliche Betreuung und Beratung in jeglichen Belangen bedanken. Auch möchte ich mich bei Univ.-Doz. Univ. FA Dr.med. Cord Langner für die Möglichkeit diese Arbeit zu schreiben, die Unterstützung, seine Expertise und vor allem für die zur Verfügung gestellten mikroskopischen Bilder bedanken.

Besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir nicht nur dieses Studium ermöglicht haben, sondern auch immer hinter mir gestanden haben.

Ein weiteres Dankeschön an meinen Partner und meine Freund:innen die während der gesamten Studienzeit immer für mich da waren und mich unterstützt haben.

Danken möchte ich auch meinen Großeltern, ohne dessen Einfluss ich niemals die Person geworden wäre, die ich bin.

3. Zusammenfassung

Einleitung: Kolorektale Läsionen und Polypen sind primär gutartig und meist epithelialen Ursprungs. Zu ihnen zählen die Gruppe der konventionellen Adenome und die der serratierten Läsionen mit ihren Subtypen. Ein Teil dieser gutartigen Läsionen stellen Vorstufen des kolorektalen Karzinoms (KRK) dar, die über mehrere Mutationswege entarten können. Das KRK ist international bei Frauen die zweithäufigste, bei Männern die dritthäufigste Krebserkrankung. 2018 wurden mehr als 1,8 Millionen neu aufgetretene KRKs diagnostiziert. In den einkommensstarken Ländern ist die Inzidenz am höchsten. Die Koloskopie gilt als der Goldstandard zur Detektion von Polypen und wird als Vorsorge- bzw. Früherkennungsmaßnahme durchgeführt. Etwaige auffällige Läsionen werden entfernt und histopathologisch untersucht. Diese Untersuchung ist obligat und die gestellte Diagnose diktiert maßgeblich das weitere Therapie- bzw. Überwachungsschema. Die Forschungsfrage dieser Arbeit beschäftigte sich mit dem Thema der Interobserver-Variabilität von Patholog:innen bei Bestimmung des histologischen Subtyps.

Material und Methoden: Um bestehende Literatur zu diesem Thema zu suchen und zu vergleichen wurde eine Literatur-Review durchgeführt. Die Literatursuche erfolgte mit diversen Schlagwörtern in PubMed und Google Scholar bis einschließlich Juli 2021. Die Ergebnisse der unterschiedlichen Studien wurden nach Art der untersuchten Polypen in drei Kategorien (Studien zu konventionellen Adenomen, Studien zu serratierten Polypen und Studien zu konventionellen sowie serratierten Polypen) eingeteilt und interpretiert.

Ergebnisse: 26 Arbeiten wurden in die Analyse eingeschlossen. Sechs Studien befassen sich mit der Interobserver-Variabilität konventioneller Adenome, neun Arbeiten mit serratierten Polypen und 11 mit konventionellen und serratierten Polypen. Die Arbeiten reichen von 1995 bis 2021 und zeigen heterogene Kappa-Werte von 0,10 bis 1,00. Die größte diagnostische Herausforderung für Patholog:innen stellen die Abgrenzung der sessilen serratierten Läsion zum hyperplastischen Polypen sowie die Bestimmung des villösen Anteils bei tubulovillösen Adenomen dar. Faktoren, die die Interobserver-Variabilität verbessern können, sind einheitliche Diagnosekriterien, festgelegt in nationalen und

internationalen Richtlinien sowie Konsensusveranstaltungen. Eine Spezialisierung in gastrointestinaler Pathologie zeigt keinen allgemeinen Einfluss auf die Diagnosequalität.

Diskussion: Obwohl dieses Thema seit Jahrzehnten diskutiert wird und Klassifikationssystemen überarbeitet werden, bleibt die Interobserver-Variabilität, speziell in der histopathologischen Unterscheidung serratierter Polypen hoch.

4. Abstract

Introduction: Colorectal polyps are primarily benign lesions mostly originating from epithelial tissue. They are grouped into conventional adenomas and serrated lesion, both with various subtypes. Colorectal adenomas are considered precursor lesions harboring varying risk for development into invasive colorectal carcinomas through different genetic mutation pathways. Colorectal carcinomas are the second most common cancer among women internationally and the third most common for men. In 2018, more than approximately 1.8 million new cases were detected. High-income countries have the highest incidence rates. The gold standard for detecting colorectal polyps is colonoscopy, as a widely performed screening and prevention technique. The histological type of the removed lesion determines further clinical management of patients and surveillance intervals. Hence, uniformity in interpretation of histology across different pathology centers is crucial. The aim of this study was to determine the interobserver-variability in diagnosing the histological subtype of colorectal polyps between pathologists.

Material and methods: A systematic literature search was conducted of PubMed and Google Scholar up to July 2021. Keywords included colorectal/colonic polyps/adenomas, diagnosis, interobserver agreement/variability/variation. The results of each study are analyzed and listed according to the histological type of the colorectal polyp (studies on conventional adenomas, studies on serrated polyps as well as studies on both conventional adenomas and serrated polyps).

Results: Twenty-six studies met the inclusion criteria. Six studies analyzed conventional adenomas, 9 studies serrated lesions and 11 studies conventional and serrated lesions, respectively. The studies were published between 1995 and 2021 and show highly variable kappa values between 0.10 and 1.00. Pathologists face diagnostic difficulties in differentiating between sessile serrated lesions and hyperplastic polyps and in assessing the villous component in tubulo-villous adenomas. Factors to minimize interobserver variation and increase interobserver agreement are standardized classification systems set in national and international guidelines as well as consensus meetings. Specialization in gastrointestinal pathology alone did not improve diagnosis quality.

Discussion: Despite years of discussions and revisions of classification systems, interobserver variability, especially for serrated polyps, remains high and inconsistent.

Inhaltsverzeichnis

1. Eidesstattliche Erklärung	II
2. Danksagung	III
3. Zusammenfassung	IV
4. Abstract	VI
5. Abkürzungen	X
6. Abbildungsverzeichnis	XI
7. Tabellenverzeichnis	XII
8. Einleitung	1
8.1. <i>Gutartige epitheliale Tumore</i>	1
8.2. <i>Konventionelle kolorektale Adenome</i>	1
8.2.1. Epidemiologie	1
8.2.2. Ätiologie	2
8.2.3. Morphologie	3
8.2.4. Tubuläres Adenom	3
8.2.5. Tubulovillöse Adenome	8
8.2.6. Villöse Adenome	11
8.2.7. Feststellung des intraepithelialen Neoplasiegrades von konventionellen Adenomen	11
8.2.8. Prognose	11
8.3. <i>Serratierte kolorektale Läsionen und Polypen</i>	12
8.3.1. Epidemiologie	12
8.3.2. Pathogenese	13
8.3.3. Morphologie	14
8.3.4. Prognose	23
8.3.5. Verlauf	23
8.4. <i>Karzinogenesewege: konventionell und serratiert</i>	24

8.4.1.	Adenom-Karzinom-Sequenz	25
8.4.2.	Organisation der Krypte	27
8.4.3.	Serraterter Karzinogenesewege	29
8.5.	<i>Stellenwert der Koloskopie</i>	32
8.5.1.	Kontroll-Koloskopien	35
8.5.2.	Limitationen der Koloskopie	36
8.5.3.	Andere Screeningverfahren	37
8.5.4.	Kosten-Nutzen von KRK-Screening	37
8.6.	<i>Zielsetzung dieser Arbeit</i>	38
9.	Material und Methoden	38
9.1.	<i>Design</i>	38
9.2.	<i>Literaturrecherche</i>	38
9.3.	<i>Ein- und Ausschlusskriterien</i>	39
9.4.	<i>Auswahl der Studien</i>	39
9.5.	<i>Relevanz von Kappa-Werten (κ-Werte)</i>	39
9.5.1.	Interpretation von Kappa-Werten	40
10.	Ergebnisse	40
10.1.	<i>Studien zu den konventionellen Adenomen (TA, TVA, VA)</i>	41
10.1.1.	Ergebnisse zu konventionellen Adenomen	41
10.2.	<i>Studien zu serratierten Polypen (HP, SSL, TSA)</i>	44
10.2.1.	Ergebnisse zu serratierten Polypen	45
10.3.	<i>Studien zu konventionellen und serratierten Polypen</i>	49
10.3.1.	Ergebnisse zu konventionellen und serratierten Polypen	50
11.	Diskussion	55
11.1.	<i>Conclusio</i>	68
12.	Literaturverzeichnis	69

5. Abkürzungen

κ	Kappa
ACF	aberranter Kryptenfokus
ADR	Adenomdetektionsrate
CIMP	CpG island methylator phenotype
CIN	chromosomal instability/ chromosomale Instabilität
ESGE	European Society of Gastrointestinal Endoscopy
FIT	fäkaler immunchemischer Test
GCHP	goblet cell hyperplastic polyp / hyperplastischer Polyp vom Becherzelltyp
gFOBT	Test auf okkultes Blut mittels Guaiac
HGD	high grade dysplasia/ hochgradige intraepitheliale Neoplasie
HP	hyperplastischer Polyp
HPs	hyperplastische Polypen
IBD	inflammatory bowel diseases / chronisch entzündliche Darmerkrankungen
KRK	kolorektales Karzinom
KRKs	kolorektale Karzinome
LGD	low grade dysplasia / geringgradige intraepitheliale Neoplasie
MMR	DNA-mismatch-repair-Gen
MSI	microsatellite instability/ Mikrosatelliteninstabilität
MVHP	microvesicular hyperplastic polyp / hyperplastischer Polyp vom mikrovesikulären Typ
MVHPs	hyperplastische Polypen vom mikrovesikulären Typ
SSL	sessile serratierte Läsion
SSL-D	sessile serratierte Läsionen mit Dysplasie
SSLs	sessile serratierte Läsionen
sTVA	tubulovillöses serratiertes Adenom
TA	tubuläres Adenom
TAs	tubuläre Adenome
TSA	traditionelles serratiertes Adenom
TsAs	traditionelle serratierte Adenome
TVAs	tubulovillöse Adenome
VA	villöses Adenom

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Tubuläres Adenom mit geringgradiger intraepithelialer Neoplasie (Bsp. 1). Vergrößerungen 2x, 5x.	4
Abbildung 2: Tubuläres Adenom mit geringgradiger intraepithelialer Neoplasie (Bsp. 2). Vergrößerungen 2x, 5x, 10x.	5
Abbildung 3: Tubuläres Adenom mit geringgradiger intraepithelialer Neoplasie (Bsp. 3). Vergrößerungen 5x, 10x.	6
Abbildung 4: Tubuläres Adenom mit hochgradiger intraepithelialer Neoplasie (Bsp. 1). Vergrößerungen 2x, 5x, 10x.	7
Abbildung 5: Tubuläres Adenom mit hochgradiger intraepithelialer Neoplasie (Bsp. 2). Vergrößerungen 2x, 5x, 10x.	8
Abbildung 6: Tubulovillöses Adenom mit geringgradiger intraepithelialer Neoplasie (Bsp.1) Vergrößerungen 1x, 2x, 5x, 10x	10
Abbildung 7: Hyperplastischer Polyp (Bsp. 1). Vergrößerung 5x.	16
Abbildung 8: Hyperplastischer Polyp (Bsp. 2). Vergrößerungen 5x, 10x.	17
Abbildung 9: Sessile serratierte Läsion (Bsp. 1). Vergrößerungen 2x, 3x, 5x.	19
Abbildung 10: Traditionelles serratiertes Adenom (Bsp. 1). Vergrößerungen 3x, 5x, 10x.	22
Abbildung 11: Monoklonale Konversion einer Krypte	28
Abbildung 12: Übersicht zu den serratierten Karzinogenesewegen	31
Abbildung 13: Übersicht zu den vermeintlichen Karzinogenesewegen	32

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Nachsorgeintervall nach Polypektomie	36
Tabelle 2: Übersicht zum Aufbau der Literaturrecherche	39
Tabelle 3: Interpretation von Kappa-Werten	40
Tabelle 4: Übersicht zu den Studien mit konventionellen Adenomen	41
Tabelle 5: Übersicht zu den Studien mit serratierten Polypen	45
Tabelle 6: Übersicht zu den Studien mit konventionellen und serratierten Polypen	49

8. Einleitung

8.1. Gutartige epitheliale Tumore

Unter den primär gutartigen kolorektalen Tumoren dominieren die epithelialen Neubildungen, die sogenannten Adenome (1). Die Mehrheit aller sporadischer kolorektaler Kolonkarzinome (KRKs) entwickelt sich aus konventionellen oder serratierten Adenomen, diese gelten somit als klassische benigne Vorläuferläsionen (2).

8.2. Konventionelle kolorektale Adenome

Das konventionelle kolorektale Adenom ist eine benigne Vorläuferläsion des KRKs, die aus dysplastischem Epithel besteht. Der Terminus „konventionell“ wird in diesem Zusammenhang verwendet, um diese Läsionen von denen des serratierten Karzinogeneseweges abzugrenzen (3).

8.2.1. Epidemiologie

Das konventionelle Adenom ist die häufigste Polypenart im Kolon und Rektum (4). Die Inzidenz kolorektaler Adenome hängt von nationalen Screeningmethoden ab und beträgt bei Koloskopie-basierten Studien etwa 25%, bei Sigmoidoskopie-basierten Studien etwa 10% (5). Diese Prozentzahlen spiegeln das gehäufte Vorkommen kolorektaler Adenome im linken Hemikolon wider, wo etwa zwei Drittel der Vorläuferläsionen lokalisiert sind (5). Die allgemeine Inzidenz kolorektaler Adenome ist altersabhängig, mit geringem Vorkommen in jungen Patient:innen und gehäuften Vorkommen ab der siebten Lebensdekade (5). In Autopsiestudien wird eine Inzidenz von bis zu 88% bei Patient:innen von >80 Jahren beschrieben. In der sechsten Lebensdekade liegt die Prävalenz schon bei >41 bis 69%. Männer sind generell häufiger betroffen als Frauen. In 40% der Patient:innen wird in Screeningstudien mehr als ein Adenom gefunden (5).

8.2.2. Ätiologie

Die Risikofaktoren für die Entstehung von kolorektalen Adenomen entsprechen denen des KRKs (3). Die Ernährung spielt hierbei eine wesentliche Rolle. Kalorien- bzw. fettreiche Ernährung, besonders tierische Fette, bei gleichzeitig ballaststoffarme Ernährung erhöhen das Risiko für die Adenomentstehung (6).

Ein erhöhtes Risiko für die Adenomentstehung und in weiterer Folge auch die Entstehung eines KRKs wird in Ländern mit hohem Einkommen kombiniert mit einem vorrangig sitzenden Lebensstil beobachtet (3).

Die aktuelle S3-Leitlinie (7) empfiehlt zur Risikoreduktion unter anderem folgende Maßnahmen: regelmäßige körperliche Aktivität (30-60 Minuten moderate körperliche Aktivität senken das Karzinomrisiko um bis zu 30%), Gewichtsabnahme bei übergewichtigen Patienten und Verzicht auf Tabakkonsum (7).

In einer Übersichtsstudie aus dem Jahr 2010 wurden die bis dato relevanten Publikationen zur weltweiten Epidemiologie des KRKs und Adenomen ausgewertet (8). Ernährungsmuster mit hohem Konsum von rotem und verarbeitetem Fleisch und Getreide wiesen ein erhöhtes Risiko für die Adenom- und KRK-Entstehung auf. Obst, Gemüse, Fisch und Geflügel senken dieses Risiko (8).

Beresford et. al. (9) untersuchten den Einfluss einer fettarmen Diät bei postmenopausalen Frauen, die Polyp Prevention Studie ‚PPT‘ (10) untersuchte den Einfluss einer ballaststoffreichen und fettarmen Diät. Weder Beresford et.al. (9), noch die Ergebnisse der PPT(10) konnten ein erniedrigtes Risiko für die Entstehung eines KRKs beobachten.

Obwohl für eine langanhaltende NSAR- und COX-2-Inhibitoren-Einnahme eine gewisse Reduktion des KRK-Risikos festgestellt werden konnte (11), wird dies von der S3-Leitlinie (7) nicht als Primärprävention empfohlen.

8.2.3. Morphologie

8.2.3.1. Makroskopie

Klassische kolorektale Adenome können verschiedene makroskopische Wuchsformen zeigen. Neben den polypös-erhabenen Adenomen finden sich auch nicht-polypoide, sessile, flache oder eingesunkene Formen. Die Größenangabe in Millimeter wird in der aktuellen WHO-Klassifikation empfohlen, da Screening-Programme so das Risiko quantifizieren (3).

8.2.3.2. Mikroskopie

Nach der histologischen Wuchsform werden konventionelle kolorektale Adenome in tubuläre, villöse oder tubulovillöse Adenome unterteilt. Die Einteilung erfolgt durch den Grad bzw. Anteil an villösen Strukturen (3), der Grad der intraepithelialen Neoplasie je nach dem Schweregrad in gering- oder hochgradig (3).

8.2.4. Tubuläres Adenom

Tubuläre Adenome (TAs) zeigen eine weitgehend erhaltene Kryptenarchitektur. Es kommt zur Kryptenelongation in unterschiedlichem Ausmaß und einer Zunahme an Drüsenzellen. Das Epithel weist vergrößerte und hyperchromatische Zellkerne auf, mit unterschiedlichem Grad an 'nuclear spindeling', Stratifikation und Verlust an Polarität. Villöse Strukturen dürfen vorkommen, so lange sie nicht mehr als 25% der gesamten Läsion ausmachen. Die villösen Strukturen erinnern in ihrem Aussehen an die Villi des Dünndarms. Tubuläre Adenome machen den größten Teil der Gruppe der konventionellen Adenome aus, die im Zuge von Screening-Maßnahmen detektiert werden (3). Der Grad an intraepithelialer Neoplasie wird entweder als niedriggradig oder hochgradig eingestuft (3).

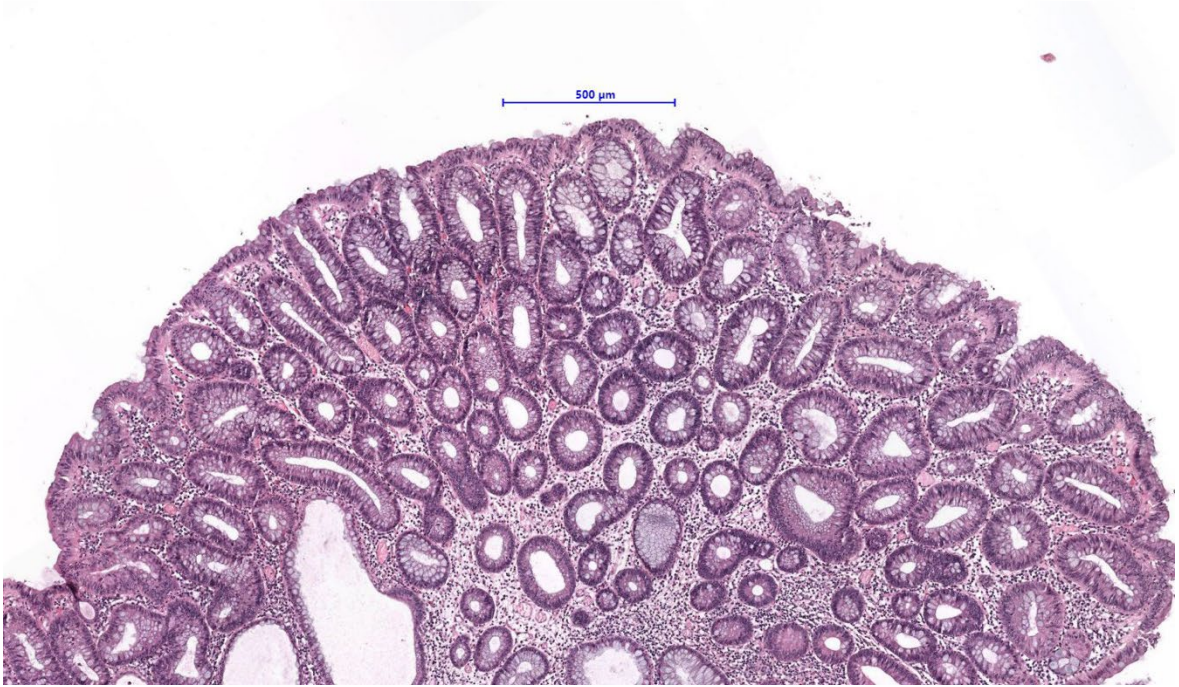
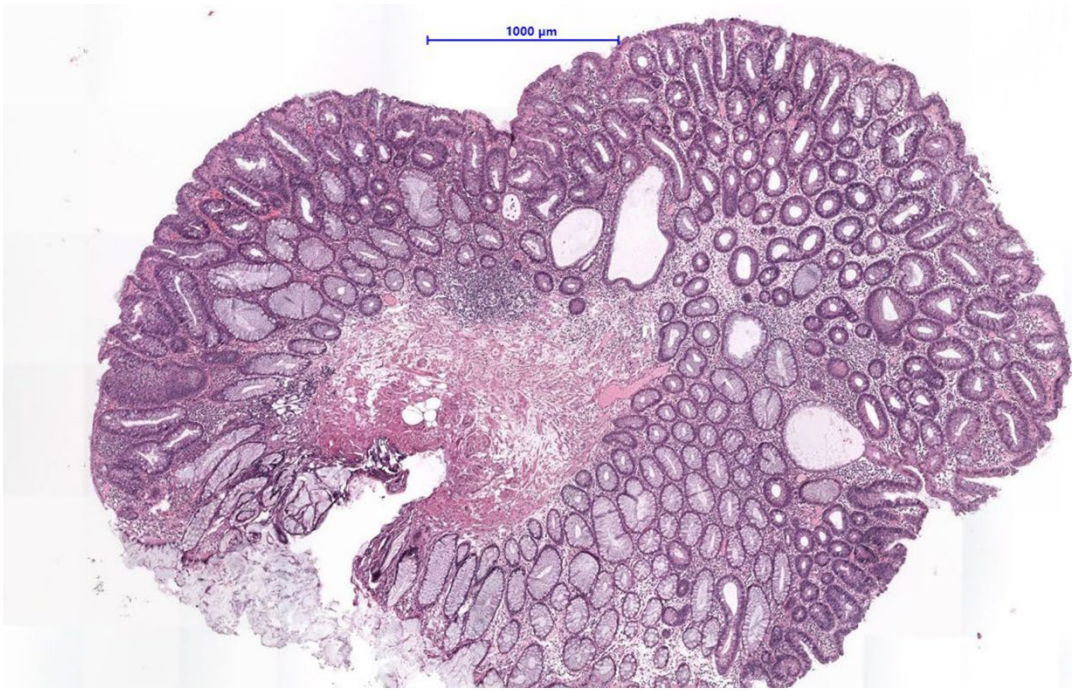


Abbildung 1: Tubuläres Adenom mit geringgradiger intraepithelialer Neoplasie (Bsp. 1). Vergrößerungen 2x, 5x.

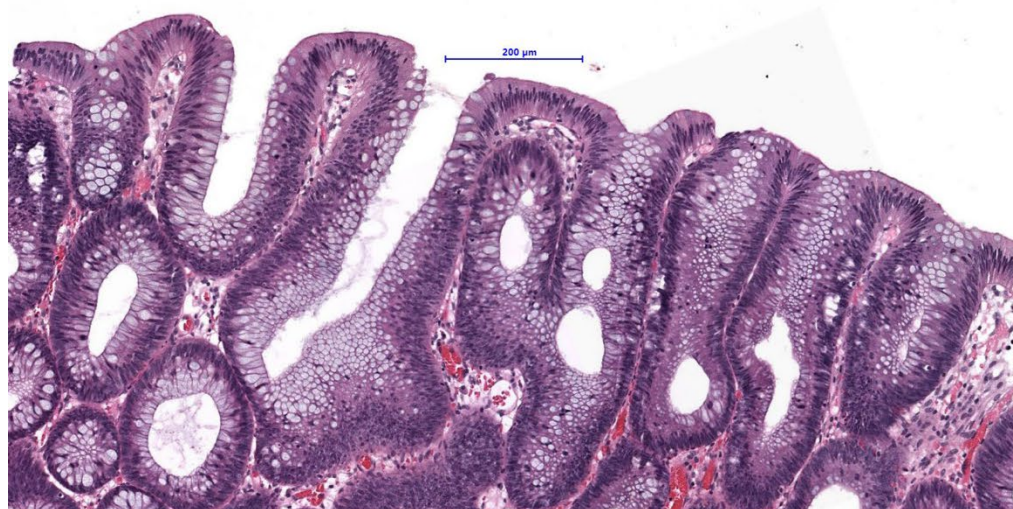
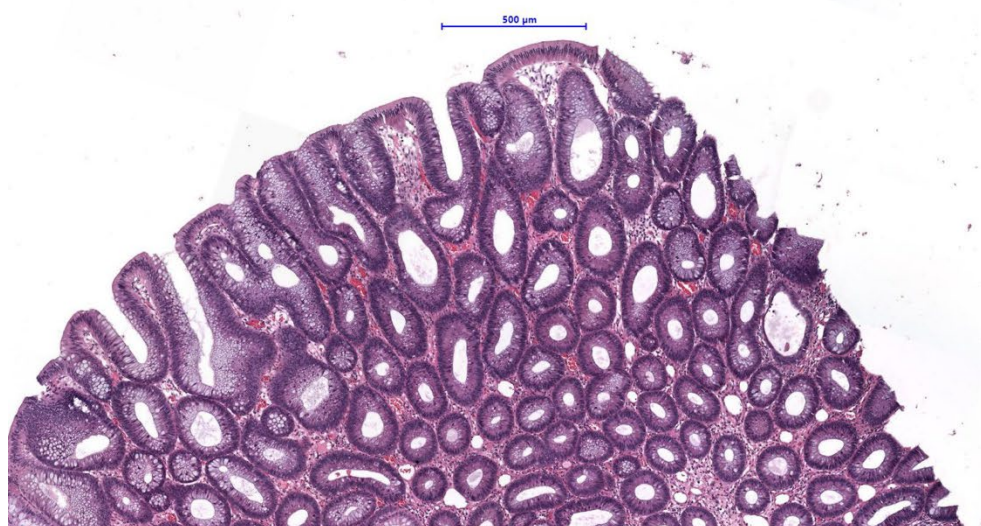
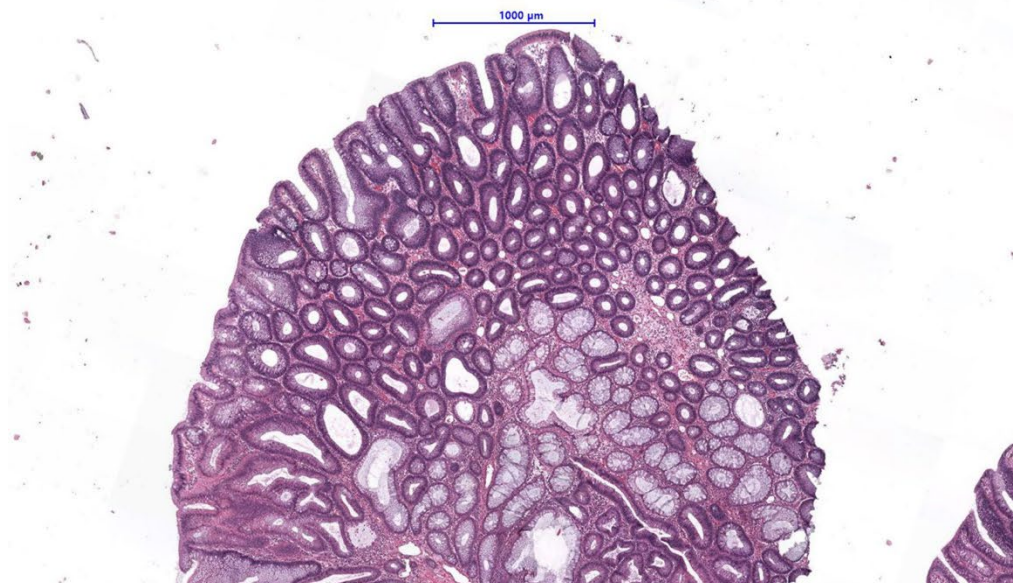


Abbildung 2: Tubuläres Adenom mit geringgradiger intraepithelialer Neoplasie (Bsp. 2). Vergrößerungen 2x, 5x, 10x.

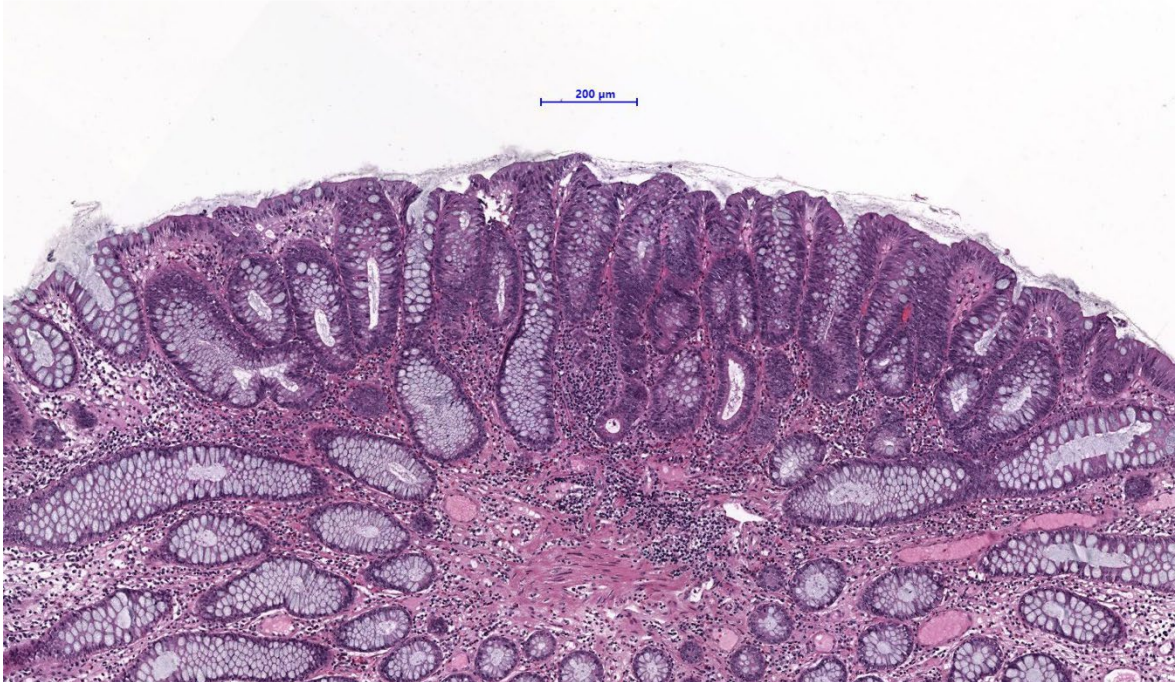


Abbildung 3: Tubuläres Adenom mit geringgradiger intraepithelialer Neoplasie (Bsp. 3). Vergrößerungen 5x, 10x.

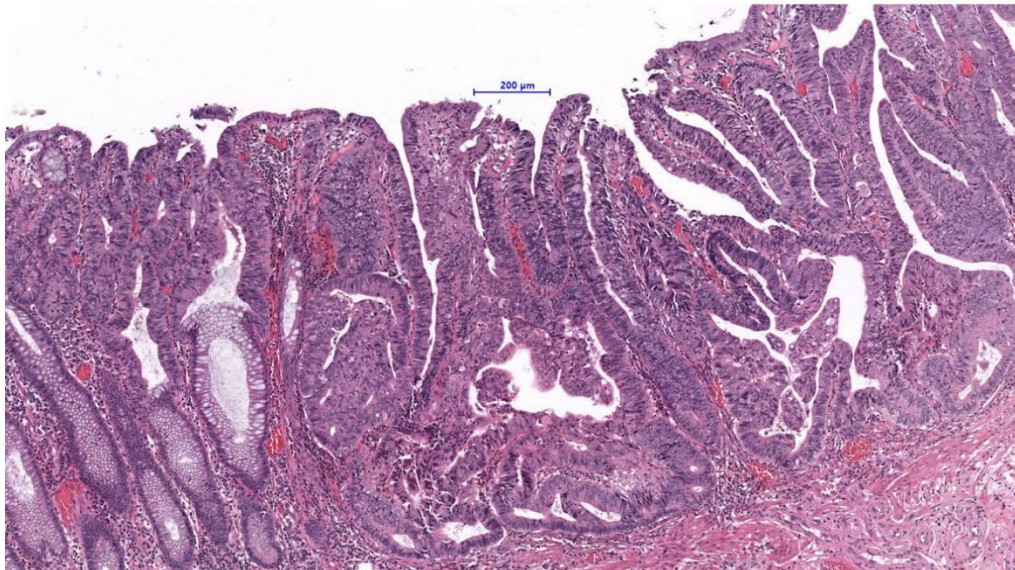
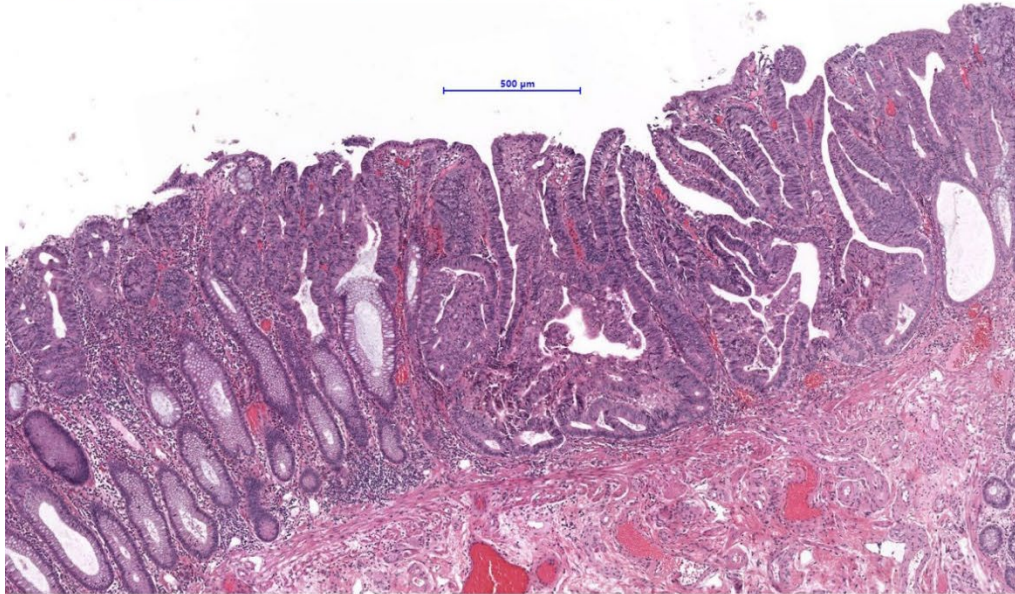
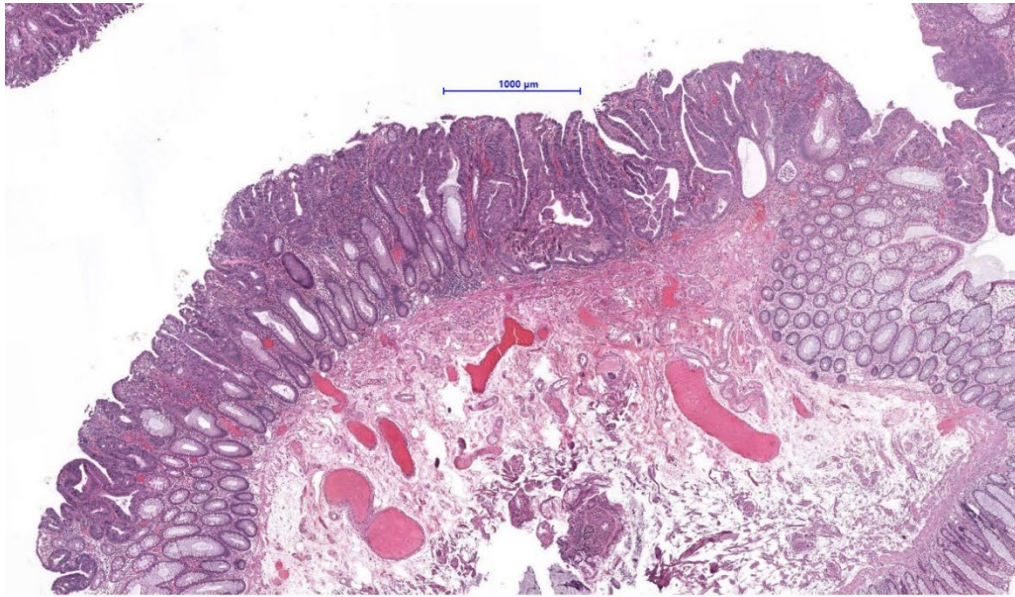


Abbildung 4: Tubuläres Adenom mit hochgradiger intraepithelialer Neoplasie (Bsp. 1). Vergrößerungen 2x, 5x, 10x.

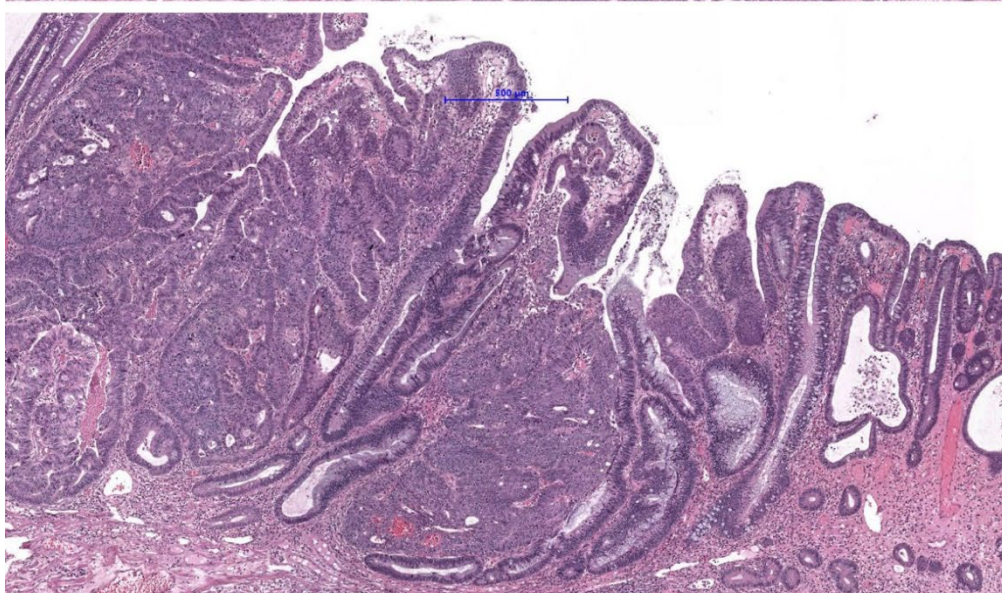
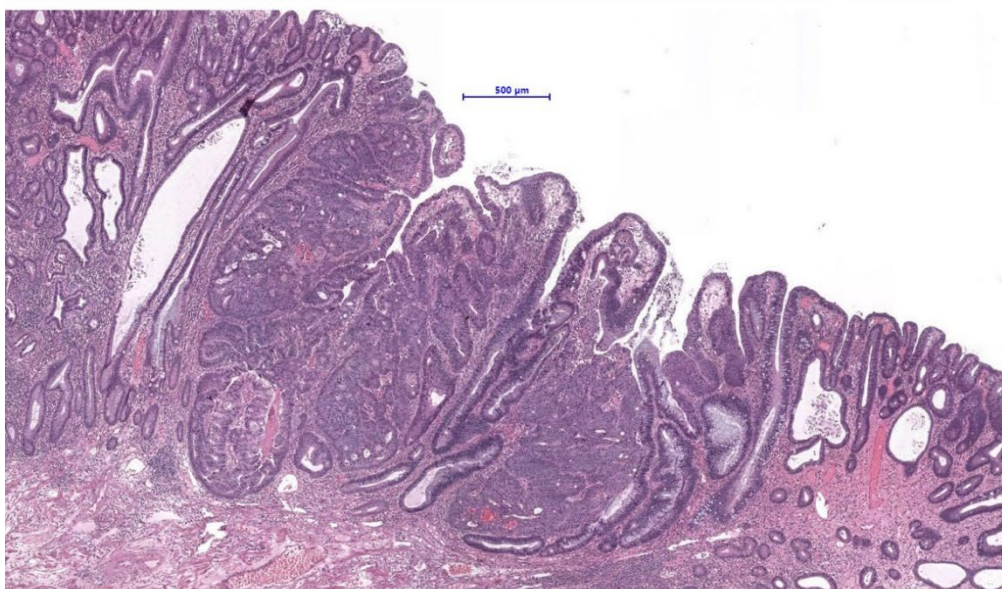
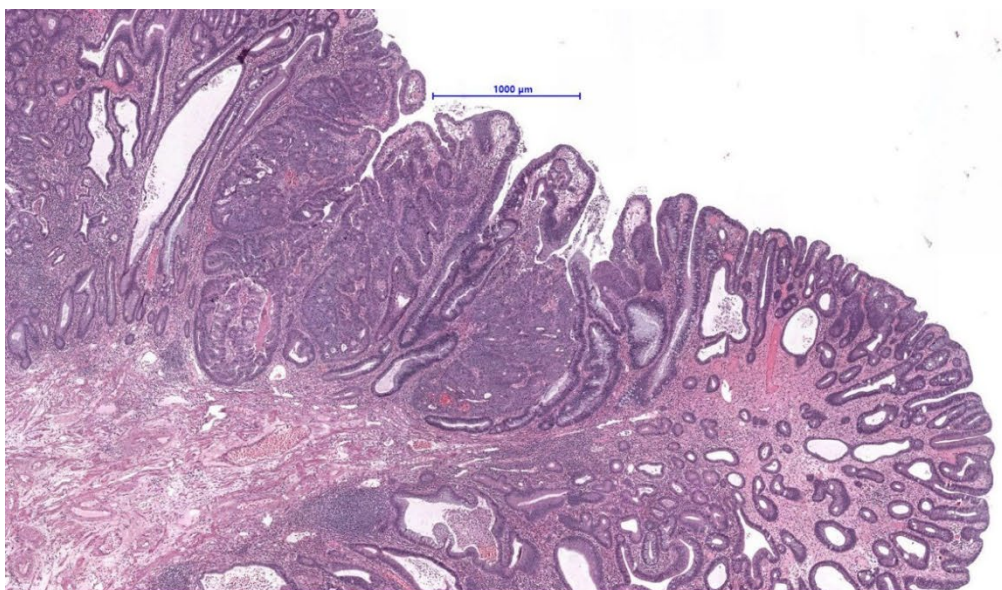


Abbildung 5: Tubuläres Adenom mit hochgradiger intraepithelialer Neoplasie (Bsp. 2). Vergrößerungen 2x, 5x, 10x.

8.2.5. Tubulovillöse Adenome

Bei tubulovillösen Adenomen (TVAs) beträgt der Anteil der villösen Strukturen zwischen 25% und 75%(3).

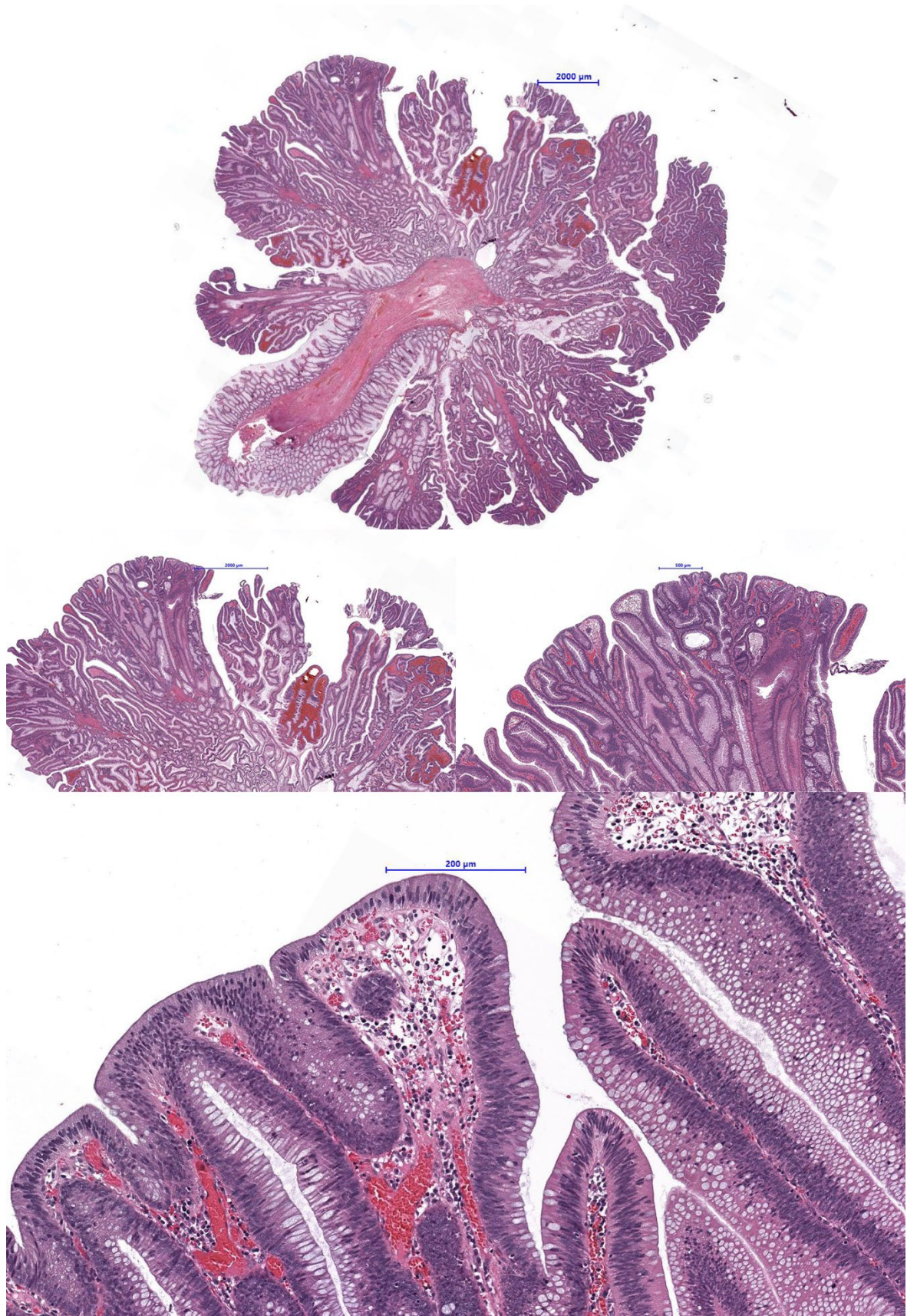


Abbildung 6: Tubulovillöses Adenom mit geringgradiger intraepithelialer Neoplasie (Bsp. 1) Vergrößerungen 1x, 2x, 5x, 10x

8.2.6. Villöse Adenome

Bei villösen Adenomen (VAs) muss der Anteil der villösen Strukturen mehr als 75% betragen (3).

Villöse Adenome sind meist sessile, exophytische Läsionen mit zottenartigen Oberflächenstrukturen (>80%). Die Zotten sind schmale, fingerartige oder blattartige Ausläufer der Lamina propria mucosae, die von neoplastischem Epithel überkleidet werden (12).

Villöse Strukturen von elongierten Tubuli zu unterscheiden kann problematisch sein. Die Drüsenlänge von villösen Adenomen muss die normale Schleimhautdicke um 100% übersteigen (1).

8.2.7. Festlegung des intraepithelialen Neoplasiegrades von konventionellen Adenomen

Intraepithelialen Neoplasie/Dysplasie wird entweder als niedriggradig (low grade, ‚LGD‘) oder hochgradig (high grade, ‚HGD‘) eingestuft. Die hochgradige intraepitheliale Neoplasie zeichnet sich durch komplexe Drüsenarchitektur, irreguläre Drüsen, kribriiforme Architektur und intraluminale Nekrosen aus. Häufig werden vergrößerte Zellkerne mit prominenten Nukleolen, Polaritätsverlust, eine vergrößerte Chromatinstruktur und atypische Mitosen beobachtet (3)(13).

8.2.8. Prognose

Die meisten Adenome gehen nicht in die Adenom-Karzinom-Sequenz über. Dies wird durch die hohe Inzidenz von Adenomen und die deutlich geringere Inzidenz von kolorektalen Karzinomen gestützt (3). Wenn ein Adenom diagnostiziert wird, ist das Risiko ein Karzinom an anderer Stelle zu finden bzw. ein Karzinom zu entwickeln, abhängig von der Größe und Anzahl der Adenome, dem Anteil von villösen Strukturen und dem Anteil an hochgradiger intraepithelialer Neoplasie (3).

Uneinigkeit herrscht über den Umgang mit kleinen bis sehr kleinen Polypen. Sehr kleine Polypen (1-5mm) und kleine Polypen (6-9mm) machen 90% der detektierten Läsionen bei Koloskopien aus. Diese weisen kaum Strukturen, die als ‚fortgeschritten‘ bezeichnet werden, oder Karzinome auf (14).

Vleugels et al. (14) beschreibt ein gewisses Paradoxon: durch die sich stetig verbessernde Technik werden immer mehr sehr kleine und kleine Polypen detektiert, die vermutlich nur ein geringes Progressions-Risiko aufweisen. Dadurch wird allerdings die Population im Nachsorgeschema größer und mehr Nachsorgeuntersuchungen werden notwendig. Eigentlich sollten qualitativ hochwertige Koloskopien die Notwendigkeit von Nachsorgekontrollen verringern. Alle Studien, die in diesem Zuge berücksichtigt wurden, deuten auf einen benignen Verlauf hin. Die meisten Studien hatten allerdings einen Follow-Up-Zeitraum von 2 bis 3 Jahren, der weitere Verlauf bleibt fraglich (14,15).

Kang (16) erwähnt in seinem Artikel die ‚resect-and-discard‘-Strategie für sehr kleine Polypen der ‚American Society For Gastrointestinal Endoscopy‘. Der große potenzielle Vorteil dieser Strategie ist die Kostenersparnis einer nicht durchgeführten histopathologischen Untersuchung. Dies bezieht sich allerdings auf die Vereinigten Staaten und lässt sich nur schwer international vergleichen, da die Verrechnungsbedingungen unterschiedlich sind. Unter Umständen könnte es aber sogar zu höheren Kosten kommen, wenn Screening-Intervalle nicht richtig gesetzt werden. Die histopathologische Untersuchung liefert zudem unter anderem Informationen zur Qualität der medizinischen Behandlung, statistische Daten für Register und molekulare Informationen, die in Zukunft von Bedeutung sein könnten (16).

Laut der aktuellen S3-Leitlinie ‚Kolorektales Karzinom‘ (7) hat eine histopathologische Untersuchung aller abgetragenen Läsionen obligat zu erfolgen.

8.3. Serratierte kolorektale Läsionen und Polypen

Serratierte kolorektale Läsionen und Polypen sind durch eine serratierte (sägezahnartige) epitheliale Architektur gekennzeichnet (3).

8.3.1. Epidemiologie

Die Prävalenz von serratierten Polypen wird mit 20-40% angegeben.

Hyperplastische Polypen machen ca. 75% aller serratierten Läsionen/ Polypen aus.

Ca. 25% sind sessile serratierte Läsionen. 4-8% aller SSLs enthalten Dysplasie

(SSL-D). Bei 0,1-0,7% der Patienten mit mittlerem Risiko wurde während der Koloskopie ein TSA festgestellt (17).

Crockett et al. (17) schätzen, dass ca. 25% aller sporadischen KRKs durch den serratierten Karzinogeneseweg entstehen.

In einer in 2014 veröffentlichten Studie geben Bettington et al. (18) an, dass 34,2% aller Polypen hyperplastische Polypen (HPs) und 12,1% sessil serratierte Läsionen (SSLs) waren.

In der CARE-Studie von Pohl et.al. (19) wurden 418 Polypen untersucht. 11,5% davon wiesen eine serratierte Histologie auf, 1,4% TSAs und 10,1% SSLs.

SSLs haben auch Einfluss auf die Anzahl der Intervallkarzinome. Dies ist auf drei Gründe zurückzuführen:

- SSLs sind bei einer Koloskopie schwerer zu detektieren und werden leichter übersehen.
- SSLs können schnell entarten, besonders nachdem Dysplasie entsteht.
- SSLs werden häufiger unvollständig abgetragen (20,21).

8.3.1.1. Mikroskopie

Bei den serratierten kolorektalen Läsionen und Polypen werden folgende Subtypen unterschieden:

- Hyperplastischer Polyp (HP)
- Sessil serratierte Läsion (SSL)
- Sessil serratierte Läsion mit Dysplasie
- Traditionell serratiertes Adenom (TSA) (3)

8.3.2. Pathogenese

Die sessil serratierte Läsion (SSL) und das traditionell serratierte Adenom (TSA) sind Vorläuferläsionen des kolorektalen Karzinoms (3,21).

Der hyperplastische Polyp vom Becherzelltyp (GCHP) und manche hyperplastischen Polypen vom mikrovesikulären Typ entwickeln sich möglicherweise zu einem TSA (3).

Der hyperplastische Polyp, vor allem der proximal gelegene hyperplastische Polyp vom mikrovesikulären Typ (MVHP), ist vermutlich eine Vorläuferläsion von SSLs (3,21).

8.3.3. Morphologie

8.3.3.1. Makroskopie

Distale HPs sind meist klein (<5mm) und leicht erhaben. HPs sind in der Endoskopie meist weißlich und sessil oder flach (21). Proximale HPs und SSLs sind blass, schlecht abgrenzbar und sessil oder flach (3).

Zusätzlich flachen diese Strukturen bei der Inflation des Darmes mit Gas während der Koloskopie ab, weshalb sie noch leichter übersehen werden (3).

Proximale TSAs können flach sein, meist sind sie allerdings polypoide, breitbasige Strukturen, deren Oberfläche ein zapfen- oder korallen-artiges Muster aufweisen kann (3,22).

Tadepalli et al. (23) machen darauf aufmerksam, dass SSLs oft nicht die klassischen morphologischen Merkmale aufweisen. Sie empfehlen auf folgende Dinge zu achten: Schleimkappe, ringförmige Ansammlung von Überresten, eine veränderte Schleimhautkontur, geringradige Knötchen der Schleimhaut und ein Verlust der normalen Gefäßzeichnung der Schleimhaut (23).

8.3.3.2. Mikroskopie

Der hyperplastische Polyp

Bettington et al. (18) untersuchten in einer Studie aus dem Jahr 2014 über 6000 Polypen. Dabei waren 34,2% aller Polypen hyperplastische Polypen. Der Großteil (ca. 83%) trat im distalen Kolon auf (18).

HPs weisen im oberflächlichen Epithel eine Serratierung auf. Das Epithel ist trichterförmig aufgebaut und gleichmäßig angeordnet, die Proliferationszone beschränkt sich ausschließlich auf die Kryptenbasis. Die Krypten sind basal weder

dilatiert noch verzerrt. Verlagerungen der Submukosa („submucosal misplacement“) ist ebenfalls nicht nachweisbar, allerdings kann es zu Verzweigung der Krypte kommen. Das Kryptenepithel ist ausdifferenziert und zeigt keine intraepitheliale Neoplasie (3,24).

Der MVHP weist eine Serratierung in den oberen zwei Dritteln des Epithels der Krypten auf, was zu sternförmigen Lumina führt. Das Epithel reift frühzeitig, bestehend aus mikrovesikulären Zellen mit einer unterschiedlich hohen Anzahl an Becherzellen. Die Zellkerne sind klein, rund bis oval, und basal angeordnet (3). SSLs werden im Gegensatz zu MVHPs als prämaligne Strukturen gewertet. Werden SSLs überdiagnostiziert, führt dies zu einer unnötigen Belastung des Patienten und des Systems. Werden sie unterdiagnostiziert, könnte dies zu einem gehäuften Auftreten von Intervallkarzinomen führen (18).

Der hyperplastische Polyp vom Becherzelltyp ist klein, und die morphologischen Veränderungen sind meist so subtil, dass sie leicht übersehen oder als epitheliale Hyperplasie oder reaktive Veränderung fehlinterpretiert werden. Die meisten oberflächlichen Zellen und Kryptenepithel sind Becherzellen mit kleinen uniformen basalen Zellkernen. Die Krypten sind breiter und größer als die der normalen Schleimhaut, zudem weisen sie Verzweigungen oder Verwindungen auf. Die Querschnitte der Kryptenlumina sind eher rund als sternförmig (3). Außerdem können eine verdickte Schleimhaut und eine verdickte Muscularis mucosae auftreten (25).

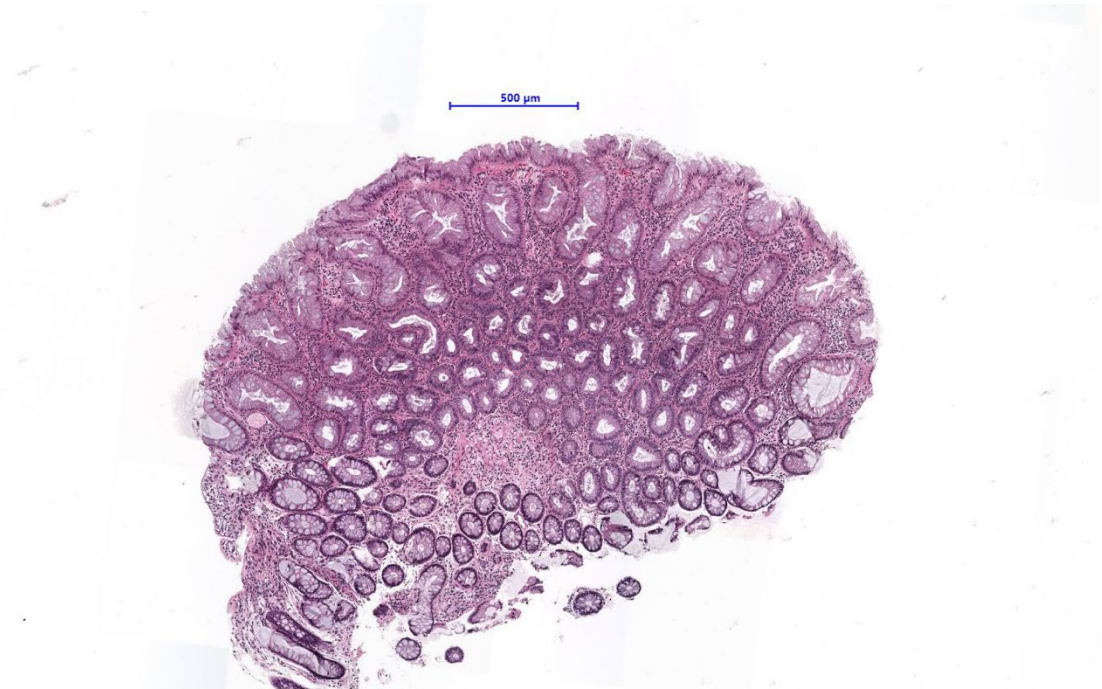


Abbildung 7: Hyperplastischer Polyp (Bsp. 1). Vergrößerung 5x.

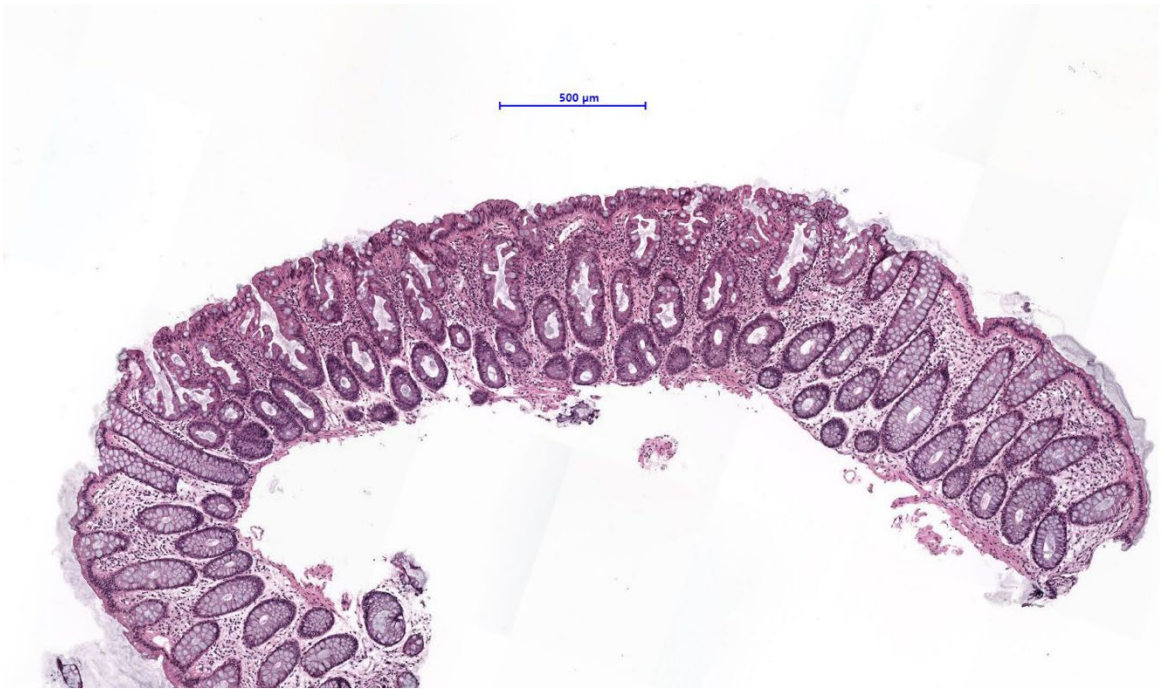


Abbildung 8: Hyperplastischer Polyp (Bsp. 2). Vergrößerungen 5x, 10x.

Sessile serratierte Läsion

SSLs machen 3-22% aller serratierten Läsionen aus, 75-90% aller SSAs treten rechtsseitig auf (21).

Die Architektur ist das Hauptkriterium, um eine SSL von einem HP (speziell dem MVHP) und einem TSA zu unterscheiden. Wie der MVHP ist die sessile serratierte Läsion zytologisch bland, während die Krypten stark serratiert sind. Eines der

wichtigsten Merkmale einer SSL ist die starke Verzerrung der Krypten. Die Änderungen in der Architektur entstehen aus dem horizontalen Wachstum der Krypten entlang der Muscularis mucosae. Das basale Drittel der Krypte ist dilatiert und die Serratierung reicht bis an die Basis heran (25). Im Gegensatz dazu weist der hyperplastische Polyp nur eine oberflächliche Serratierung auf. Bereits eine eindeutige serratierte Krypte mit auffallender Architektur ist ausreichend für die Diagnose einer SSL. Eine nur leicht veränderte Krypte reicht allerdings nicht aus (3).

Tritt ein Einbruch der Mukosa in die Submukosa auf, kann es ebenfalls zu einer Fehldiagnose kommen, da die glatten Muskelzellen die Krypten verzerren können. Dieser Zustand sollte nicht mit einer Invasion in tieferliegendes Gewebe verwechselt werden (3,26). In SSLs und MVHPs kann es zu stromalen Proliferationen kommen, die perineuralen Zellen ähneln. Diese sind keine echten stromalen Neoplasien und haben keine klinische Signifikanz (3).

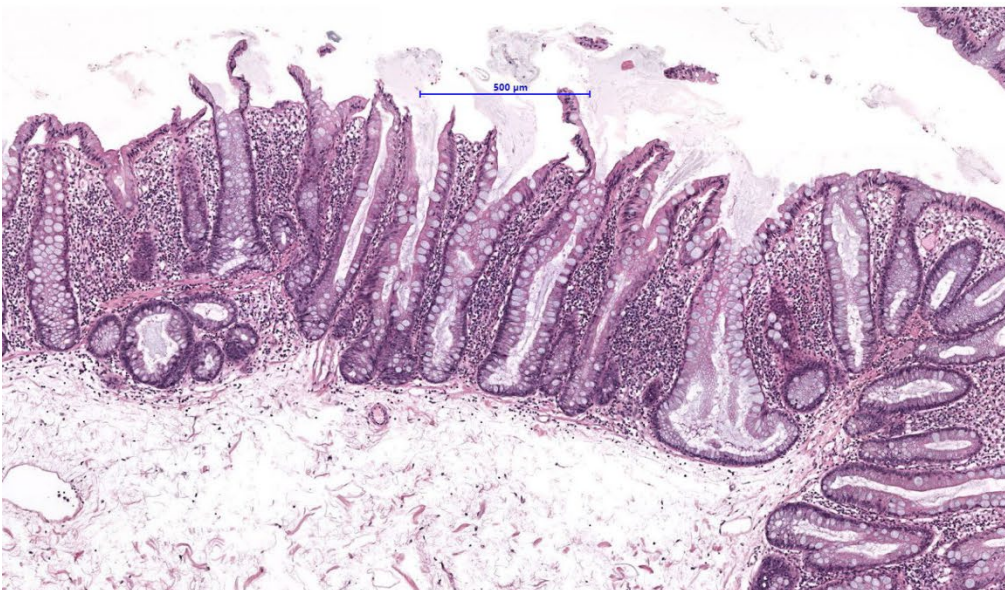
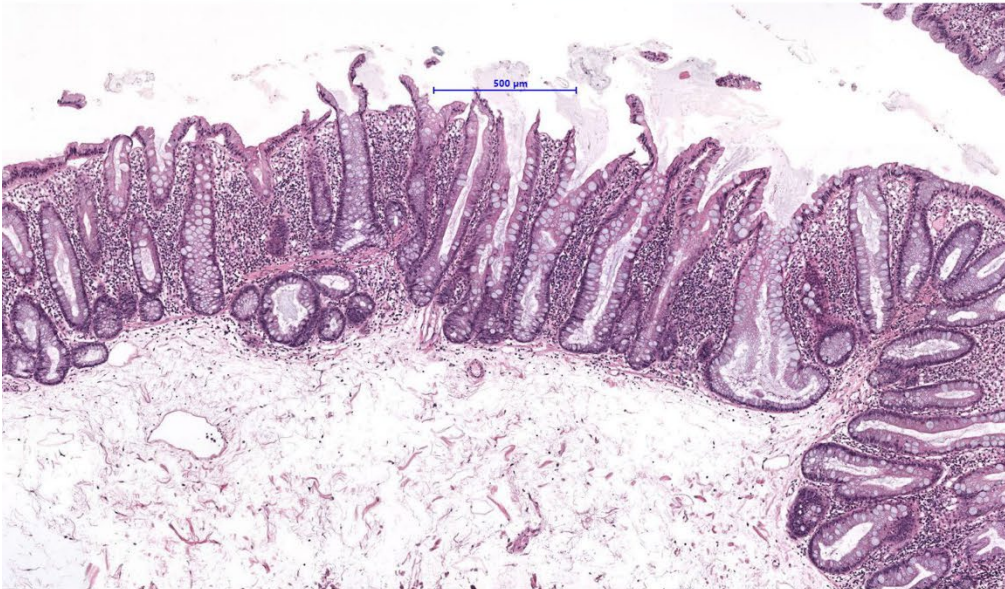
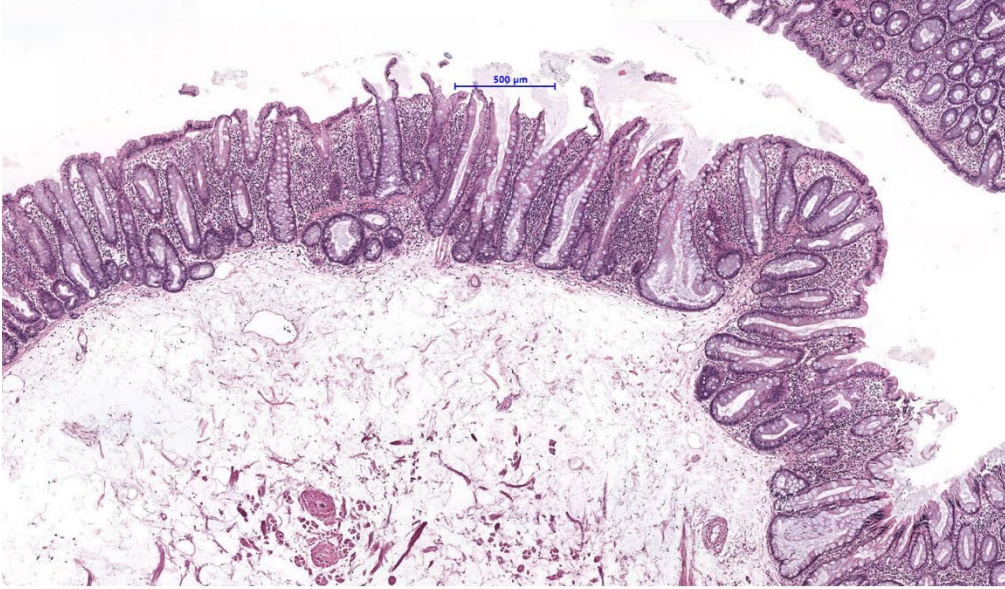


Abbildung 9: Sessile serratierte Läsion (Bsp. 1). Vergrößerungen 2x, 3x, 5x.

Sessile serratierte Läsion mit Dysplasie

Eine Dysplasie kann in manchen SSLs als Zwischenschritt zum Karzinom auftreten (3,27).

Der dysplastische Teil ist üblicherweise gut von der restlichen Läsion abgegrenzt und weist im Gegensatz zu normalen Adenomen eine höhere morphologische Heterogenität auf. Zu den architektonischen Veränderungen zählen unter anderem villöse Architektur, Kryptenverlängerungen, aneinander gedrängte Krypten mit komplizierten Verzweigungen und entweder exzessive oder reduzierte Serratierung im Gegensatz zur umliegenden Struktur (3). Cenaj et al. (28) beschreiben zwei Arten von Dysplasie: die intestinale und die serratierte Dysplasie. Die intestinale Dysplasie ähnelt der von konventionellen Adenomen. Die serratierte Dysplasie zeichnet sich durch ein Epithel mit leicht vergrößerten ovalen Zellen, mit prominenten Nukleoli und eosinophilem Zytoplasma, aus. Der große Unterschied zur intestinalen Dysplasie ist das sägezahnartige Wachstumsmuster des Epithels (28).

Es können verschiedene morphologische Muster innerhalb einer Läsion vorkommen. Die WHO rät von einer Einteilung zu hoch- oder niedriggradig ab, da durch die Heterogenität der intraepithelialen Neoplasien keine reproduzierbare, verlässliche Zuteilung erfolgen kann (3,29).

Traditionelles serratiertes Adenom

Das traditionelle serratierte Adenom (TSA) kommt typischerweise entweder im distalen Kolon als großer hervorstehender Polyp oder im proximalen Kolon als flache Läsion vor. Die zwei Hauptmerkmale des TSAs sind schlitzzartige Serratierung, die an die normale Mukosa des Dünndarms erinnern, und große zylindrische Zellen mit intensiv eosinophilem Zytoplasma und verlängerten stiftchenartigen Zellkernen (3,30).

O'Brien (31) beschreibt die Villi als schläger- oder keulenartig und verlängert.

Im polypösen TSA kommen verlagerte Krypten vor, als 'epitheliale Knospen' definiert, die nicht an die Muscularis mucosae heranreichen. In der flachen Version des TSA kommen diese allerdings nicht vor. Die meisten TSAs weisen nur vereinzelte Becherzellen auf, wobei ein Becherzell-/Muzin-reicher Typ beschrieben

wurde. In ca. 50% aller TSAs grenzt eine Vorläuferläsion wie ein MVHP, GCHP oder SSL an das TSA heran (3). Ein TSA sollte nur dann diagnostiziert werden, wenn der Großteil der Läsion einem TSA entspricht. Entspricht die Läsion einem SSL mit Teilen eines TSA, sollte dies auch so in der Diagnose festgehalten werden (32). Wie auch bei der SSLs können beim TSA Bereiche mit intraepithelialer Neoplasie vorkommen. Derzeit gibt es für dieses Phänomen keine Nachsorge-Leitlinien, es handelt sich hier allerdings möglicherweise um fortgeschrittene Läsionen. Diese sollten separat erwähnt werden, sobald eine hochgradige intraepithelialer Neoplasie vorliegt (3).

Bettington et al. (30) beschreiben, dass es sich um potenziell aggressive Läsionen handelt, die vollständig reseziert werden sollen. Der/die Patient:in soll in der Nachsorge engmaschig überwacht werden.

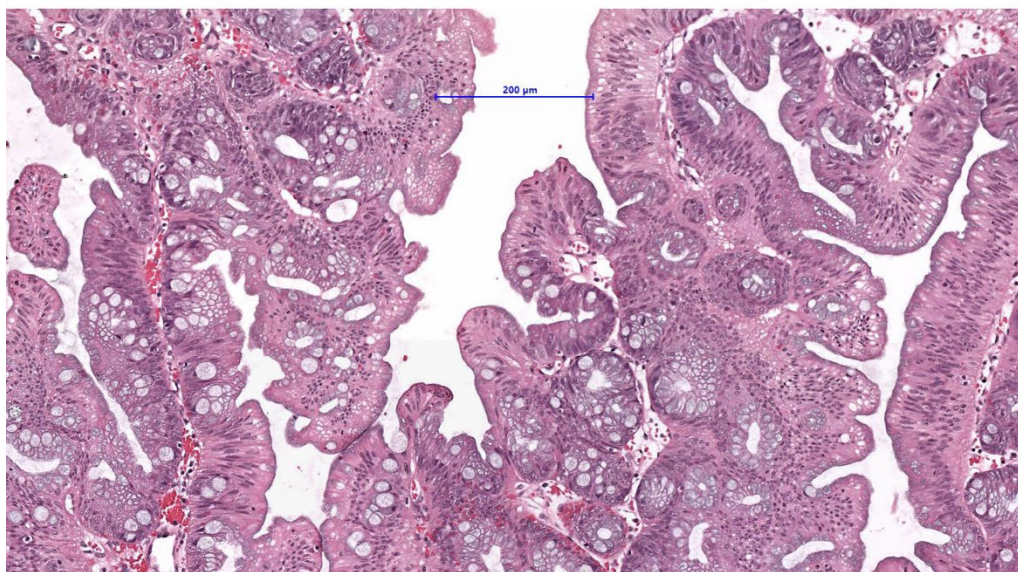
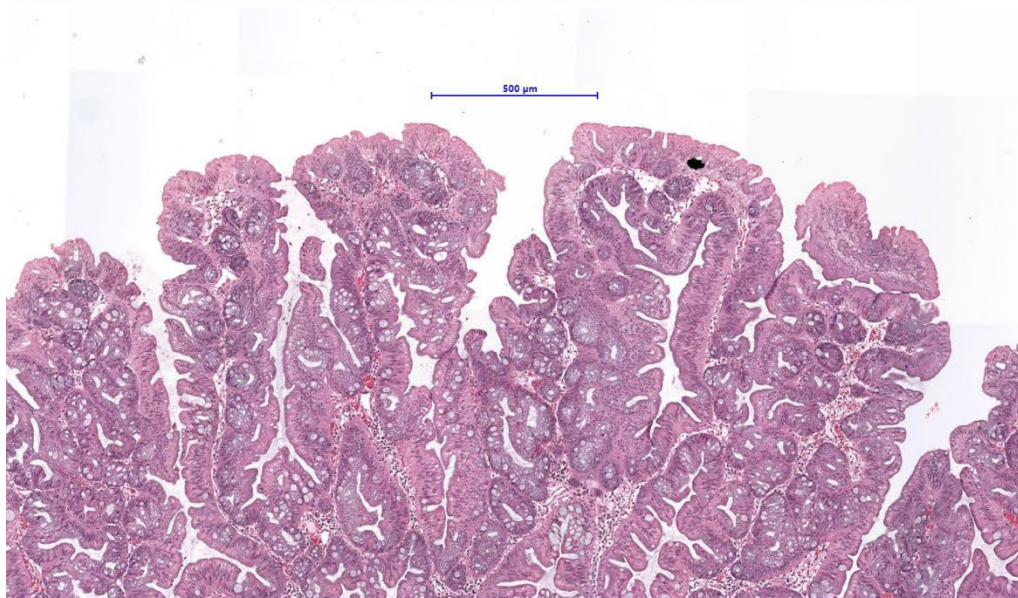


Abbildung 10: Traditionelles serratiertes Adenom (Bsp. 1). Vergrößerungen 3x, 5x, 10x.

Unklassifizierte serratierte Adenome

Bei manchen Polypen, die intraepitheliale Neoplasien und serratierte Architektur aufweisen, kann man nicht zwischen TSA oder SSLD unterscheiden. Neu in dieser Kategorie ist das kürzlich beschriebene tubulovillös serratierte Adenom (sTVA) (3). Das sTVA ist eine Vorläuferläsion des mikrosatelliten stabilen KRK mit KRAS-Mutation. Serratierte TVAs sind im Vergleich zu konventionellen TAs und TSAs öfter im proximalen Colon lokalisiert (33).

8.3.4. Prognose

Kleine, im distalen Colon liegende HPs haben kein großes malignes Potenzial und haben keinen Einfluss auf das Koloskopie-Intervall (3).

Treten SSLs, TSAs und große serratierte Polypen (>1cm) auf, unabhängig ihrer Histologie, besteht ein erhöhtes Risiko, weitere metachrone serratierte Polypen zu finden (3,34).

Große serratierte Polypen erhöhen das Risiko für kolorektale Karzinome ebenso (3,35).

Das Intervall für die Nachsorge-Koloskopien ist von Land zu Land unterschiedlich (3). Rex et.al. (35) geben an, dass bei mehreren vorhandenen serratierte Läsionen das kürzeste Nachsorgeintervall gewählt werden sollte. Werden verschiedene Arten von Polypen gefunden, sollte sich das Nachsorgeintervall an dem Polypen mit der kürzesten Empfehlung orientieren. Weitere Gründe, das Nachsorgeintervall zu verkürzen, sind: synchrone oder metachrone KRKs, serratierte Läsionen im proximalen Colon, eine große Anzahl und große serratierte Läsionen oder SSL- bzw. TSA-typische Histologie (35).

8.3.5. Verlauf

Da sich bekanntermaßen ein Teil der Adenome über die verschiedenen Karzinogenesewege zu invasiven Karzinomen entwickeln, sollten diese Läsionen endoskopisch möglichst vollständig abgetragen werden und die Patienten nach Polypektomie kontrolliert werden (1).

Polypen sollen zudem unter Angabe der Lokalisation entfernt und geborgen werden. Die Polypektomie kann bei multiplen Polypen gegebenenfalls mehrzeitig erfolgen. Zur definitiven Therapie, und um eine repräsentative Aussage zu erhalten,

sollen Polypen, die kleiner als 5mm sind, mit Hilfe von Schlingenektomie entfernt werden. Diagnostische Darmspiegelungen sollten nur dann durchgeführt werden, wenn auch die Möglichkeit zur Durchführung der Polypektomie besteht (7).

Gondal et al. (36) wollten untersuchen, ob eine kalte Biopsie als repräsentative Probe für eine komplette Polypektomie dienen kann. Die Autor:innen konnten feststellen, dass in ca. 10% der Adenome die Histologie unterschätzt wurde. 63% der biopsierten Läsionen, mit hochgradiger intraepithelialer Neoplasie (eins davon ein Karzinom) wurden primär als geringgradige intraepitheliale Neoplasie eingestuft. Demnach sollte, wann immer möglich, eine komplette Polypektomie angestrebt werden, um eine sichere Diagnose stellen zu können (36).

8.4. Karzinogenesewege: konventionell und serratiert

Derzeit werden drei Karzinogenesewege beschrieben. Zum einen der sporadische Karzinogeneseweg, auch Adenom-Karzinom-Sequenz genannt, der für ca. 60% der sporadischen Karzinome verantwortlich ist. Die Vorläuferläsionen aus dieser Sequenz sind die konventionellen Adenome (tubulär, tubulovillös und villös) (1).

Neben der Adenom-Karzinom-Sequenz gibt es auch den serratierten Karzinogeneseweg. Vorläuferläsionen sind hier die serratierten Läsionen (1).

Als dritter Weg wird ein alternativer Karzinogeneseweg beschrieben, der einige molekulare Charakteristika der beiden oben genannten Karzinogenesewege vereint. Die Vorläuferläsionen dieses Weges können die TSAs bzw. die villösen Adenome sein (1).

Nguyen et.al. (37) beschreiben neben der Adenom-Karzinom-Sequenz und dem serratierten Karzinogeneseweg noch andere neuere Karzinogenesewege. Zusätzlich zu den bekannten Mutationen in den Genen APC, TP53 und KRAS wurden weitere Mutationen identifiziert, die bisher nicht mit KRK-Karzinogenese in Verbindung gebracht wurden. Die Autor:innen betonen, dass das KRK nicht als einzelne Entität oder Erkrankung gesehen werden darf sondern betonen die Wichtigkeit der Unterscheidung der Subtypen. So können neben neuen diagnostischen auch neue therapeutische Ansätze gefunden werden (37).

8.4.1. Adenom-Karzinom-Sequenz

Vor ca. 30 Jahren gelang es Eric Fearon und Bert Vogelstein, die klassische Kolonkarzinogenese in weiten Teilen aufzuklären (4). Ihr Modell beschreibt eine Akkumulation von Mutationen vorwiegend in Tumor-Suppressor-Genen („suppressor pathway“) die als Ursache für die Tumorentstehung gelten (4,38). Fearon und Vogelstein haben eine Abfolge von Mutationen postuliert die zu KRKs führen sollen. Am Beginn steht die Inaktivierung des APC-Gens (ein Tumorsupressorgen), gefolgt von einer aktivierenden Mutation von KRAS und weiteren Mutationen in den Genen TP53 und Wachstumsfaktoren. Fearon und Vogelstein postulieren, dass zumindest 7 Mutationen notwendig sind, bis ein KRK entsteht (38,39).

Pino et. al. (39) betonten auch die zeitliche Abfolge, in der die Mutationen erfolgen müssen. So wird die APC-Inaktivierung als Beginn der Adenom-Formation gesehen. Mutiert KRAS ohne APC-Mutation, entsteht kein KRK (39).

Adenome entstehen aus einem adenomatösen Subtyp des aberranten Kryptenfokus (ACF) (1). Sie bestehen aus normaler Schleimhaut und weisen eine Mutation im APC-Gen („adenomatous polyposis coli-Gen“) auf. Am Ende der Adenom-Karzinom-Sequenz kommt es zu einer inaktivierenden Mutation im TP53 Tumorsupressor-Gen welches p53 kodiert (3,4). P53 wird auch ‚Wächter des Genoms‘ genannt. P53 erkennt DNA-Schäden und kann kleinere Schäden selbst beheben oder auch eine Apoptose der Zelle einleiten (3). Diese Mutation ist laut der aktuellen WHO-Leitlinie in ca. 60% der KRKs vorhanden (3).

Mutationen im APC-Gen sind allerdings kein Muss. Nur etwa 5% der ACF, 30-70% aller sporadischen Adenome und nur etwa 70-80% (Pino et.al. (39) geben 72% an) aller sporadischen Tumore weisen APC Mutationen auf (4,39).

Ähnlich ist es für TP53, hier weisen 4-26% aller Adenome, 50% aller Adenome mit malignen Anteilen und 70-80% aller KRKs Mutationen auf. Die P53-Dysfunktion spielt eine zentrale Rolle in jeglichen Tumoren des menschlichen Körpers (39).

Es existiert also auch eine Tumorentstehung ohne Mutationen in diesen zentralen Genen (4).

Das APC-Protein spielt in diesem Karzinogeneseweg eine zentrale Rolle, da es an zellulären Regulationsvorgängen, u.a. Proliferation und Differenzierung, Zellzykluskontrolle und Apoptose (via Beta-Catenin-Signalweg), Polarität, Migration, Adhäsion und chromosomaler Segregation beteiligt ist (1,39).

Eine Art, wie eine Zelle auf Signale von außen reagieren kann, ist der ‚Wnt-Signalweg‘. Normalerweise wird Beta-Catenin von einem Multiproteinkomplex, dem auch APC angehört, gebunden und abgebaut (1,4). Gibt es allerdings ein Problem bei der Bildung dieses Multiproteinkomplex (u.a. inaktivierender APC Mutation, aktivierender Beta-Catenin Mutation) kumuliert freies Beta-Catenin im Zytoplasma (1). Von dort kann es in den Zellkern wandern und die Transkription verschiedener Gene begünstigen, die in Tumorwachstum und Invasion enden (39). Dies begünstigt unter anderem die Zellproliferation, die Progression durch den Zellzyklus und die Apoptoseinhibition. Dies führt bei den Zellen zu einem Wachstumsvorteil und klonaler Expansion – eine Voraussetzung für Tumorenstehung (1).

Auf der Suche nach neuen Wegen Krebserkrankungen zu behandeln, werden die Unterschiede zwischen normalen Zellen und Krebszellen untersucht. Einer dieser Unterschiede ist die Anzahl der Chromosomen. Dies wird Aneuploidie genannt und lässt vermuten, dass es zu Fehlern während der Mitose kommt, die dann zu chromosomaler Instabilität (CIN) führen (40). Speziell beim KRK wird vermutet, dass diese CIN zumindest teilweise auf Mutationen im APC-Gen zurückzuführen sind. Die Entstehung eines KRK wird begleitet von einer progressiven Akkumulation von Mutationen in verschiedenen Genen. Ca. 15% der KRK haben Defekte in Proteinen die defekte DNA reparieren, die restlichen 85% weisen CIN auf (40).

Diese genetischen Veränderungen können zum Funktionsverlust von Tumor-Supressor-Genen (P53, SMAD2, SMAD4 und DCC) und zur Aktivierung von Onkogenen (z.B. KRAS) führen. Dies führt zu einer Dysregulation der nachgeschalteten Signalwege und kann so die Karzinomprogression fördern (1).

Die genetische Instabilität wird in der Tumorprogression als essenzielle zelluläre Eigenschaft angesehen. Sie entsteht parallel zu den verschiedenen Genmutationen (39).

Es gibt mindestens drei verschiedene Wege, wie es zu dieser kommen kann:

- Chromosomale Instabilität (CIN)
- Mikrosatelliteninstabilität (MSI)
- CpG island methylator phenotype (CIMP)

Die Mehrheit aller KRK entsteht durch den CIN-Pathway. CIN wird in ca. 65-70% aller sporadischen KRK beobachtet. Dabei werden entweder ganze oder große Teile von Chromosomen gewonnen oder verloren. Dies resultiert in einer Abweichung des Karyotyps von Zelle zu Zelle. Die Konsequenz ist ein Ungleichgewicht in der Anzahl der Chromosomen („Aneuploidie“) (39).

Der zweite Pathogeneseweg ist durch einen Defekt in einem DNA-mismatch-repair-Gen (MMR) gekennzeichnet. Dies führt zu Instabilitäten in Abschnitten von DNA-Mikrosatelliten (39).

Der dritte Pathogeneseweg ist der sogenannte CIMP-Pathway. Hier kommt es zu Stummschaltung von Genen durch Hypermethylierung von CpG-Inseln (39).

Diese drei Wege treten nicht streng voneinander getrennt auf. Es können mehrere Eigenschaften von verschiedenen Pathogenesewegen kombiniert auftreten (39).

8.4.2. Organisation der Krypte

An der luminalen Seite liegt die Epithelschicht, die aus einer Reihe an zylindrischen Zellen besteht. Diese Zellen sind eingebettet in fingerartige Invaginationen, die von der Lamina propria basal begrenzt werden. Diese funktionelle Einheit wird ‚Lieberkühn-Krypte‘ genannt (41).

Die Krypte besteht aus drei Abschnitten. Am Boden jeder Krypte gibt es multipotente Stammzellen, die in der Lage sind, sich zu erneuern und sich zu allen Zelltypen des Darms zu entwickeln. Diese Stammzellen werden in ihrer Aktivität und ihrem Verhalten von Epithelzellen beeinflusst, die wiederum mit darunterliegenden Mesenchymzellen im Austausch stehen. Aus den Stammzellen gehen

Progenitorzellen, die sich im unteren Drittel der Krypte befinden, hervor (12). Diese können sich nur mehr eingeschränkt selbst regenerieren. Im mittleren Teil der Krypte differenzieren sich die Zellen in eine funktionelle Zellart des Kolons. An der epithelialen Oberfläche gehen sie am Ende in die Apoptose und werden ans Darmlumen abgegeben. Obwohl es an der Kryptenbasis mehrere Stammzellen gibt, besteht jede Krypte aus gleichartigen Zellklonen (12).

Es gibt drei differenzierte Zelllinien im Kolon: Kolonozyten, die Schleimsezernierenden Becherzellen und die weniger häufigen enteroendokrinen Zellen (41,42).

Laut der Krebs-Stammzellen-Hypothese passiert die erste Mutation in einer Stammzelle, die sich am Boden der Krypte befindet. Durch die Langlebigkeit der Stammzellen können sich über Jahre und Jahrzehnte onkogene Mutationen akkumulieren (41). Diese mutierten Stammzellen teilen sich symmetrisch und asymmetrisch und führen so zu anderen Stammzellen bzw. Progenitorzellen, die sich wiederum zu anderen Krebszellen entwickeln. Diese können sich allerdings nicht selbst erneuern. So wird dieser Abschnitt der Krypte von diesen mutierten Stammzellen besiedelt. Ab einem gewissen Punkt besteht die gesamte Krypte aus den Nachkommen dieser mutierten Stammzellen. Dieser Vorgang wird 'monoklonale Konversion' genannt (41).

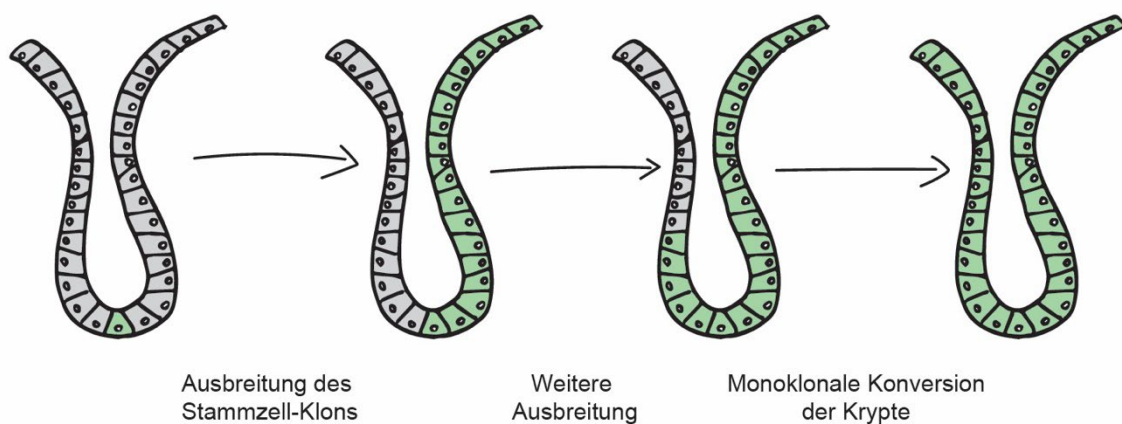


Abbildung 11: Monoklonale Konversion einer Krypte

Adaptiert nach: (41)

Für die Entwicklung von einem monokryptalem Adenom hin zu einem makroskopisch sichtbaren Adenom werden zwei Wege vermutet:

- top-down - der mutierte Klon dringt von der luminalen Oberfläche in tiefere Strukturen vor und breitet sich so in benachbarte Krypten aus.
- bottom-up - der Klon gelangt durch Krypteneilungen und Kryptenverzweigungen sekundär wieder an die luminale Oberfläche (4).

Es wird vermutet, dass die Bottom-Up-Theorie entscheidend ist für die Morphogenese des Adenoms (4). Humphries et al. meinen (42), dass sich Monoklonale durch Spaltung ausbreiten; was auch für die Bottom-Up-Theorie spricht. Dies sei laut den Autor:innen allerdings noch nicht endgültig bewiesen, wird allerdings als der wichtigste Mechanismus angesehen (42).

8.4.3. Serratiertes Karzinogenesewege

Der Weg von einem konventionellen Adenom zu einem invasiven Karzinom durch eine Sequenz an Mutationen wird besser verstanden als der serratierte Karzinogeneseweg. Es wird vermutet, dass es mehr als einen serratierten Karzinogeneseweg gibt (43).

Der serratierte Karzinogeneseweg beinhaltet eine Reihe an genetischen und epigenetischen Veränderungen mit Hypermethylierung und mit oder ohne Mikrosatelliteninstabilität (3).

Bettington et.al. (44) beschreiben die vermeintlichen serratierten Karzinogenesewege.

Aufgrund der Methylierung von CpG-Inseln spricht man von ‚CIMP‘ (CpG-Inseln methylierter Phänotyp). Wenn diese ausgeprägt ist, spricht man von hochgradigem CIMP (‚CIMP-high‘ oder ‚CIMP-H‘), ist es weniger stark ausgeprägt spricht man von geringgradigem CIMP (‚CIMP low‘ oder ‚CIMP-L‘). Hinzu kommen die Mitosestimulierenden Mutationen BRAF oder KRAS. Oft sind diese Entitäten mikrosatelliteninstabile ‚MSI‘ bzw. bei starker Ausprägung spricht man von ‚MSI-H‘. Die Autor:innen beschreiben nun folgende Phänotypen der aus dem serratierten Karzinogeneseweg entstammenden Karzinome: BRAF mutiert/CIMP-H mit

entweder hochgradiger Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) oder mikrosatellitenstabil (MSS). Weiters gibt es KRAS-mutierte Karzinome mit CIMP-L, die mikrosatellitenstabil sind (44).

Das BRAF-mutierte/ CIMP-H/ MSI-H Karzinom kommt bevorzugt im rechten Kolon vor. Mutationen im BRAF-Gen verursachen unkontrollierte Zellproliferation durch die Verhinderung der Apoptose (43,45). Die präinvasive Vorläuferläsion ist das SSL, in dem es zu einer progressiven Methylierung von MLH1 kommt und dieses stumm schaltet. Zu diesem Zeitpunkt entsteht hochgradige Dysplasie und MSI (46). Die Methylierung der DNA passiert, in dem Methylgruppen an die Base Cytosin angehängt werden. Dadurch wird die DNA-Sequenz nicht verändert – deshalb spricht man von epigenetischen Veränderungen und nicht von genetischen (45). O'Connel et.al. (43) gehen noch einen Schritt weiter und vermuten den MVHP als Vorstufe zur SSL, da die Mehrheit aller MVHP eine BRAF-Mutation aufweisen (43). Diese Karzinome ähneln denen des Lynch-Syndroms, dieses kann allerdings ausgeschlossen werden, wenn ein mutiertes BRAF nachgewiesen wird (44).

Das BRAF-mutierte/ CIMP-H/ MSS Karzinom kommt ebenfalls am häufigsten im rechten Colon vor. Die präinvasive Vorläuferläsion ist hier wiederum das SSL. Es kommt wiederum zu CIMP, hier mutieren allerdings andere Gene als in MSI-H Karzinomen. Die Stummschaltung von p16 und Genen des WNT-Signalweges werden vermutet (44).

Beim KRAS-mutierten/ CIMP-/MSS-Karzinom kommt es zur Methylierung vom MGMT-Gen, ein Gen, das ein DNA-Reparatur-Protein kodiert. Die präinvasiven Vorläuferläsionen sind vermutlich das TSA und das serratierte TVA (sTVA). Diese sTVA ähneln morphologisch den TSAs (44).

O'Brien et.al. (31) vermuteten, dass der hyperplastische Polyp vom Becherzelltyp (GCHP) und auch manche MVHPs sich zu einem TSA entwickeln können (3,31). TSAs können BRAF-positiv oder -negativ sein und eine hohe oder niedrige Rate an epigenetischer Stummschaltung aufweisen (43). Laut den aktuellen WHO-Leitlinien sind entweder KRAS- und BRAF-Mutationen in TSAs ungefähr gleich häufig vertreten (3). Bettington et.al. (30) hingegen fanden in ihrer Studie, die 200 TSA genauer untersuchte, dass eine BRAF-Mutation in 67% der Fälle und KRAS-

Mutationen in 22% der Fälle nachgewiesen werden können. In allen in dieser Studie untersuchten Polypen kam immer entweder eine BRAF- oder KRAS-Mutation vor (30).

10% aller TSAs weisen weder eine BRAF- noch KRAS-Mutation auf (3).

Die aktuelle WHO-Leitlinie (3) visualisiert die serratierten Karzinogenesewege folgendermaßen:

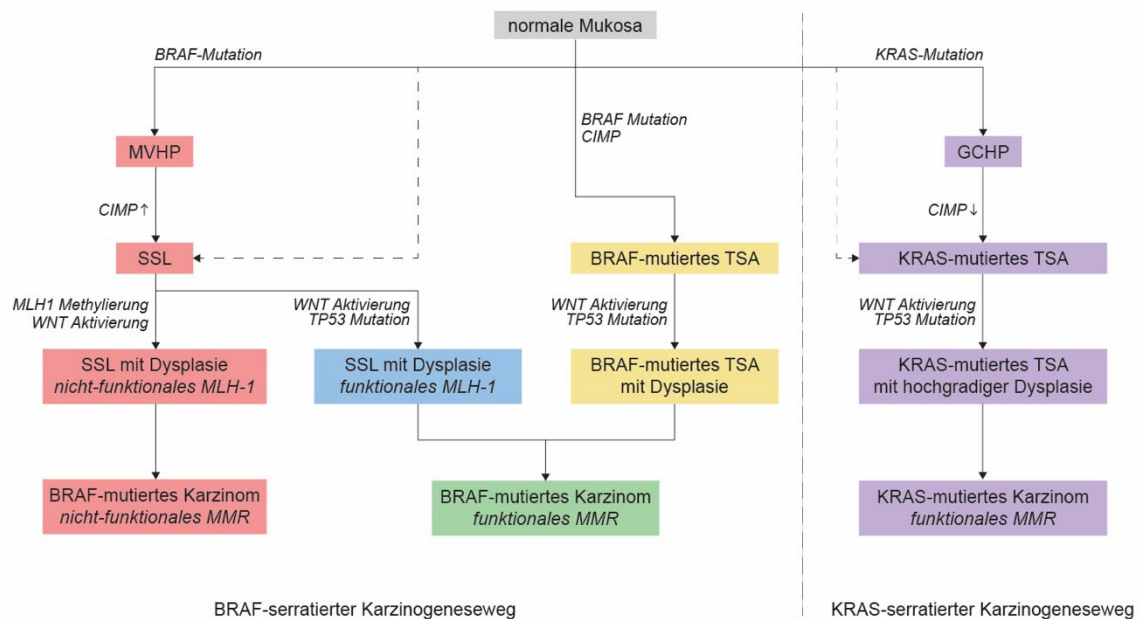


Abbildung 12: Übersicht zu den serratierten Karzinogenesewegen adaptiert nach: (3)

Bettington et.al. (44) visualisierten alle bisher bekannten Karzinogenesewege ebenso. Die Karzinogenesewege der hereditären kolorektalen Karzinome (Lynch-Syndrom und familiäre adenomatöse Polyposis ‚FAP‘) wurden der Vollständigkeit wegen aber vereinfacht dargestellt.

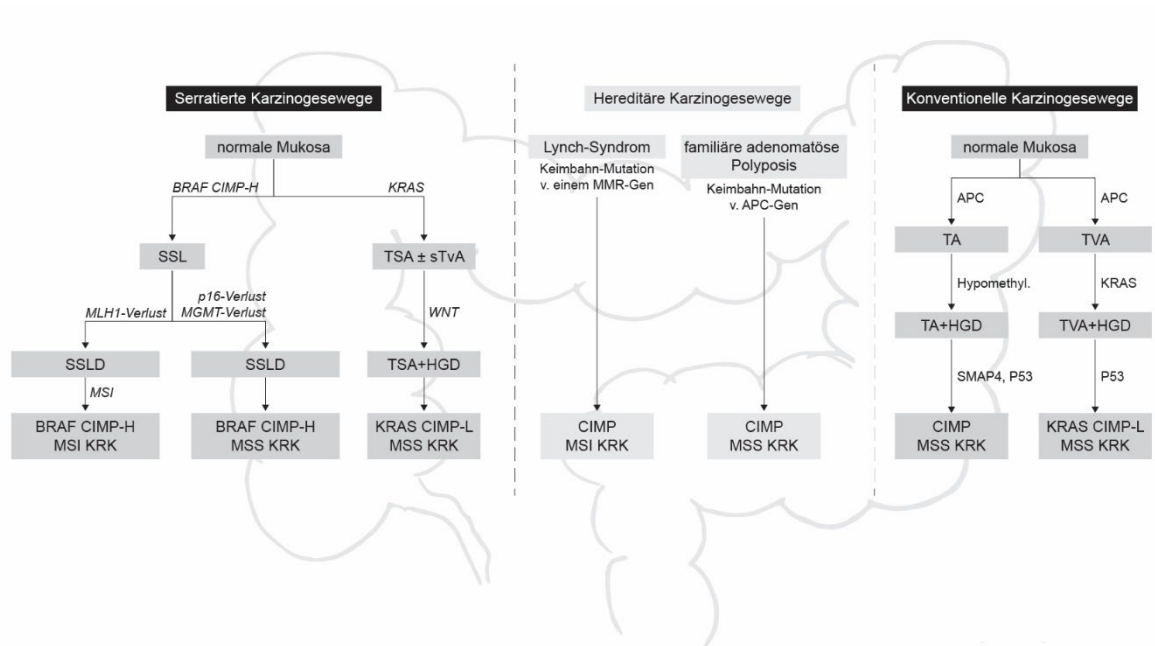


Abbildung 13: Übersicht zu den vermeintlichen Karzinogeneseweegen

Adaptiert nach: (44)

8.5. Stellenwert der Koloskopie

Die Koloskopie gilt als Goldstandard zur Detektion von Polypen (47). Die S3-Leitlinie ‚Kolorektales Karzinom‘ (7) empfiehlt Vorsorgekoloskopien ab dem 50. Lebensjahr bei asymptomatischen Patient:innen. Bei Patient:innen, die Angehörige ersten Grades mit einem KRK haben, sollte die erste Koloskopie 10 Jahre vor dem Erkrankungsalter des/ der Angehörigen liegen (7).

Die komplette Koloskopie ist das Standardverfahren zur Detektion von kolorektalen Polypen und Karzinomen. Sie besitzt die höchste Sensitivität und Spezifität für das Finden von Polypen und Karzinomen. Endoskopische Maßnahmen haben zudem den Vorteil, dass sie diagnostisch und therapeutisch wirksam sind. Wie effektiv eine Koloskopie ist, ist stark von der Qualität der Technik und der Untersucher:in abhängig (7).

Wichtige Qualitätsmerkmale sind:

- Spiegelung bis zum Coecum

- Optimale Vorbereitung des Darmes mit möglichst wenig Stuhlresten
- Sorgfältige Inspektion der Darmschleimhaut beim Rückzug (7)

Als wichtiger Parameter bei der (Vorsorge-)Koloskopie gilt die Adenomdetektionsrate (ADR) (7). In der Studie von Corley et al. (48) aus dem Jahr 2014 konnte eine inverse Assoziation der ADR und des Risikos eines Intervall-KRKs, eines advanced stage Intervall-KRKs oder eines tödlichen Intervall-KRKs feststellen. Der Follow-Up-Zeitraum betrug bis zu 10 Jahren (48). Kaminiski et al. (49) konnten in ihrer Studie zeigen, dass sich bei Patienten, die von EndoskopikerInnen mit einer ADR von weniger als 20% untersucht wurden, das Risiko auf ein Intervall-KRK deutlich erhöht. Laut dieser Studie ist die ADR ein unabhängiger Prädiktor für das Risiko an einem Intervall-KRK nach einer Vorsorge-Koloskopie zu erkranken. Außerdem konnte festgestellt werden, dass die Spiegelung bis zum Coecum keine Assoziation zu dem Risiko, an einem Intervall-KRK zu leiden, aufweist (49).

Zudem gibt es Unterschiede in der Detektionsrate von konventionellen Adenomen und sessilen serratierten Läsionen unter Endoskopiker:innen (47).

Hetzel et al. (50) haben Unterschiede in der Detektionsrate von Polypen unter Endoskopiker:innen und Patholog:innen untersucht. Die retrospektive Studie hat endoskopische und pathologische Befunde der Screening-Koloskopien, die im Zeitraum von 2006 bis 2008 stattgefunden haben, erneut evaluiert. Die Detektionsraten von serratierten Polypen war über den Beobachtungszeitraum uneinheitlich und zudem abhängig von den Untersuchenden (50).

Die histologische Untersuchung der Polypen ist obligat. Diese sollte entsprechend der aktuell gültigen WHO-Leitlinie mit Aussage zur Vollständigkeit der Abtragung erfolgen (7).

Die WHO (3) schätzt, dass 2018 weltweit über 1,8 Millionen neue kolorektale Karzinome diagnostiziert wurden. Somit ist das kolorektale Karzinom die zweithäufigste Krebserkrankung bei Frauen, bei Männern die dritthäufigste. Die

Inzidenz schwankt weltweit deutlich, in einkommensstarken Ländern ist sie am höchsten (3).

Die EU empfiehlt ein 'population-based screening'. Der Effekt des Screenings durch Endoskopie wird in zwei Teilen beschrieben. Zum einen werden präkanzeröse Läsionen entfernt und KRKs können in einem frühen Stadium entdeckt werden. So verringert sich die Inzidenz und/oder die Mortalität. Zum anderen können Patienten mit einem erhöhten Risiko erkannt werden und profitieren von einem engeren Überwachungsschema (51).

Eine Kohortenstudie, die im Jahr 2009 veröffentlicht wurde (52), wollte den Langzeiteffekt des Screenings mit Hilfe von Koloskopien untersuchen. Sie konnte in einer Kohorte mit durchschnittlichem KRK-Risiko eine Senkung der Mortalität und Inzidenz feststellen. Das relative Risiko an einem KRK zu versterben konnte um 65% gesenkt werden. Die Ergebnisse werden von den Autor:innen als weiterer Beweis, dass die Koloskopie als primäres Screening geeignet ist, gewertet (52).

Die UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial (53) ist eine randomisierte Studie die den Langzeiteffekt von einer einmaligen Screeninguntersuchung mit einer flexiblen Sigmoidoskopie untersucht. Diese einmalige Untersuchung wurde bei Patienten zwischen 55 und 64 Jahren durchgeführt. Es wurde die KRK Inzidenz und Mortalität nach 17 Jahren follow-up-Intervall untersucht. In der Interventionsgruppe war das KRK Risiko um 35% geringer als bei der Kontrollgruppe, unabhängig von der KRK-Lokalisation im Colon. Bei distalen KRK war die Inzidenz um 56% geringer als bei der Kontrollgruppe. Lokalisationsunabhängig konnte vermutlich deshalb ein abgeschwächter Effekt festgestellt werden, weil mit dem zunehmenden Alter der Patienten proximale KRKs häufiger werden. Durch den Anstieg an proximalen KRKs mit zunehmendem Alter sollten Screeninguntersuchen bevorzugt werden, die auch das proximale Kolon untersuchen (53).

Studien haben gezeigt, dass bereits eine Screening-Untersuchung mittels Sigmoidoskopie oder Koloskopie die KRK-Inzidenz und Mortalität senkt (54).

8.5.1. Kontroll-Koloskopien

Die European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) hat 2013 die 'post polypectomy colonoscopy surveillance guidelines' herausgegeben (51). Diese setzen eine hochqualitative Vorsorgekoloskopie inkl. der kompletten Entfernung aller neoplastischen Läsionen voraus.

- In der Gruppe mit geringem Risiko (1-2 tubuläre Adenome <10mm mit niedriggradiger intraepithelialer Neoplasie) soll die nächste Koloskopie nach 10 Jahren erfolgen (51).
- In der Gruppe mit hohem Risiko (Adenome mit villöser Histologie oder hochgradiger intrapithelialer Neoplasie, größer gleich 10mm oder 3 oder mehr Adenome) sollte die Kontrollkoloskopie nach 3 Jahren erfolgen. Patienten mit 10 oder mehr Adenomen sollte eine genetische Untersuchung angeboten werden (51).
- In der Gruppe mit hohem Risiko sollte, auch wenn keine 'high risk' adenomas gefunden werden, eine Kontrollkoloskopie nach 5 Jahren stattfinden. Werden 'high risk' Adenome gefunden, soll der Kontrollzeitraum auf 3 Jahre verkürzt werden (51).
- Patient:innen mit serratierte Polypen, die kleiner als 10mm groß sind und keine Dysplasie aufweisen, sollen der Gruppe mit geringem Risiko zugeordnet werden. Sind die serratierten Polypen größer gleich 10mm oder weisen Dysplasie auf, sollen die Patienten der Gruppe mit hohem Risiko zugeordnet werden (51).
- ESGE empfiehlt, dass der/die Endoskopiker:in zuständig ist, den Patient:innen eine schriftliche Empfehlung für das weitere Überwachungsschema zukommen zu lassen (51).

Neben der inkompletten endoskopischen Resektion (55,56) schätzen Robertson et.al. (56), dass ca. 50% aller Intervallkarzinome durch zuvor übersehene Läsionen entstehen. Ca. 20% aller Intervallkarzinome sind laut den Autor:innen auf eine unzureichende Resektion zurückzuführen (56). Während der Grad der Darmentleerung klaren Einfluss auf die Detektion während der Koloskopie hat, ist es noch fraglich, welchen Anteil flache kolorektale Läsionen in der Gruppe der übersehen Läsionen ausmachen (56).

Die S3-Leitlinie ‚kolorektales Karzinom‘ 2019 (55) fasst die Empfehlungen für die Nachsorgeintervalle nach Polypektomie folgendermaßen zusammen.

Ausgangslage	Empfehlung für Intervall Kontrollkoloskopie
1-2 kleine TA (<1cm) ohne villöse Komponente oder hochgradige intraepitheliale Neoplasie	5-10 Jahre
3-4 Adenome oder ≥ 1 Adenom ≥ 1 cm oder villöse Komponente oder hochgradige intraepitheliale Neoplasie	3 Jahre
≥ 5 Adenome	< 3 Jahre
Serratierte Adenome	Ident zu klassischen Adenomen
Abtragung in piece-meal Technik	Kontrolle der Abtragungsstelle 2-6 Monate nach Abtragung

Tabelle 1: Nachsorgeintervall nach Polypektomie

Adaptiert nach: (55)

8.5.2. Limitationen der Koloskopie

Karzinome können trotz Koloskopien auftreten. Diese Karzinome wurden in einer Studie von Pabby et al. (57) einer von vier Gruppen zugeteilt:

- Inkomplette Resektion (KRK an Stelle eines detektierten Adenoms)
- KRK trotz negativer Biopsie
- Übersehenes Karzinom (große, fortgeschrittene Karzinome die kurz nach der Koloskopie auffallen)
- Neues Karzinom (klein, Frühstadium, längeres Zeitinverall nach Koloskopie)

Laut dieser Studie wären über 50% der Karzinome vermeidbar gewesen (7 von 13 Patienten). Menschliches Versagen ist ein naheliegender Faktor, allerdings spielen auch technische Limitationen der Koloskopie eine Rolle (57).

Die S3 Leitlinie (7) gibt als weiteren Faktor auch die fehlende Vorstellung des Patienten zur zeitnahen Kontrolle an (7).

8.5.3. Andere Screeningverfahren

Neben endoskopischen Verfahren (Sigmoidoskopie und Koloskopie) gibt es auch stuhlbasierete Verfahren wie den Test auf okkultes Blut mittels Guaiac („gFOBT“) oder den sensitiveren fäkalen immunochemischen Test („FIT“). Ein ebenso nicht-invasives Verfahren ist die CT-Colonographie (54).

Die IARC hat in einer großen Auswertung gängige Screeningmethoden in den Kategorien Inzidenz, Mortalität und Vorteil-Nachteil-Ratio bewertet. Ein einmaliges Screening mittels Sigmoidoskopie oder Koloskopie zeigte in allen drei Kategorien zufriedenstellende Ergebnisse. Die stuhlbasiereten Verfahren zeigten in den Kategorien Reduktion der Mortalität und Vorteil-Nachteil-Ratio gute Ergebnisse, in der Senkung der Inzidenz sind sie limitiert. Bei den Daten zur CT-Colonographie sind sich die Autor:innen uneinig, da es derzeit wenige randomisierte Studien gibt (54).

8.5.4. Kosten-Nutzen von KRK-Screening

Eine österreichische Arbeitsgruppe hat eine Nutzen-Risiko-Analyse und eine Kosten-Nutzen-Analyse der in Österreich zur Verfügung stehende KRK-Screeningmethoden erhoben (58).

Die Autor:innen finden, dass ein organisiertes Screeningprogramm mit entweder jährlichen FIT-Untersuchungen oder Koloskopien alle 10 Jahre die effektivsten Varianten sind. Die Koloskopie-Variante ist kostensparend, die FIT-Variante wird als kosteneffektiv gesehen. Die berechneten Kosten für Screeningprogramme wurden für die Koloskopie alle 10 Jahre mit 1,950,353 EUR vs. jährliche stuhlbasierete Untersuchungen mit 4,118,142 EUR für das Jahr 2017 angegeben (58).

8.6. Zielsetzung dieser Arbeit

In dieser Arbeit soll die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit von histopathologischen Diagnosen bei der Untersuchung von präinvasiven kolorektalen Polypen untersucht werden. Zusätzlich soll der Faktor, ob Patholog:innen mit einer Zusatzausbildung in gastrointestinaler Pathologie bessere Ergebnisse erzielen können, evaluiert werden. Die eingeschlossenen Arbeiten sollen einen Überblick über Trends in der Diagnostik von kolorektalen Polypen geben und werden anhand eines Literaturreviews miteinander verglichen und diskutiert.

9. Material und Methoden

9.1. Design

Zur Beantwortung der Forschungsfrage wurde die Methode des Literaturreviews gewählt.

9.2. Literaturrecherche

Zum besseren Verständnis rund um das Thema der histologische Diagnosefindung von Kolonpolypen im Allgemeinen wurde eine Google-Suche durchgeführt.

Daraufhin wurden Schlüsselwörter für die Literatursuche ausgewählt. Diese wurden auf Englisch festgelegt: *colorectal/colonic polyps/ adenomas, diagnosis, und interobserver agreement/ variability/ variation.*

Die Literaturrecherche wurde in den Datenbanken PubMed bzw. Google Scholar durchgeführt. Inkludiert wurden Arbeiten, die bis einschließlich Ende Juli 2021 veröffentlicht wurden.

	Verwendete Suchbegriffe	Ergebnisse
PubMed	- "Interobserver variability diagnosis colorectal adenomas"	444

	<ul style="list-style-type: none"> - „Interobserver agreement colorectal polyps“ - (((((colorectal polyps) OR (tubular adenoma)) OR (serrated adenoma)) AND (interobserver variability)) NOT (endoscopy)) NOT (endoscopically) - (Colonic Polyps[Mesh]) AND Observer Variation[Mesh] 	
Google Scholar	<ul style="list-style-type: none"> - „Interobserver variability diagnosis colorectal adenomas“ 	>8000 (die ersten 400 Ergebnisse wurden berücksichtigt)

Tabelle 2: Übersicht zum Aufbau der Literaturrecherche

9.3. Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle Arbeiten, die entweder auf Deutsch oder Englisch verfasst wurden.

Thematisch wurden alle Arbeiten berücksichtigt, die sich mit der Interobserver-Variabilität der histopathologischen Diagnose kolorektaler Polypen beschäftigen. Diese beinhalten alle Entitäten von kolorektalen Polypen außer IBD (inflammatory bowel disease)-assoziierte Polypen bzw. Polypen von Patienten mit angeborenen Syndromen (z.B. FAP). Alle Studien, die sich mit der Klassifikation bereits während der Endoskopie beschäftigen, wurden ebenso ausgeschlossen. Arbeiten, die sich ausschließlich mit der Klassifikation von kolorektalen Karzinomen beschäftigten, wurden ebenso ausgeschlossen.

9.4. Auswahl der Studien

Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien und dem Ausschluss von Duplikaten wurden 26 Arbeiten in die Analyse aufgenommen.

9.5. Relevanz von Kappa-Werten (κ -Werte)

Beurteilen zwei oder mehr Personen dieselbe Fragestellung, kann das Ausmaß der Übereinstimmung mittels Kappa-Werten statistisch ausgewertet werden. Im

Gegensatz zur beobachteten Übereinstimmung werden bei Kappa-Berechnungen die Möglichkeit, dass Beobachter:innen aus Zufall gleich entscheiden, berücksichtigt. Dies führt zu einer erhöhten Aussagekraft der Werte und bedingt die Relevanz in medizinischer Literatur. Die Skala von Kappa-Werten geht von -1 bis 1. Hier beschreibt 1 perfekte Übereinstimmung, 0 die Übereinstimmung, die rein durch Zufall erreicht werden kann und -1 eine Übereinstimmung die geringer ist als durch Zufall bestimmt (59).

9.5.1. Interpretation von Kappa-Werten

Kappa-Werte	Grad an Übereinstimmung
<0,20	Gering (,poor‘)
0,21-0,40	Mäßig (,fair‘)
0,41-0,60	Moderat (,moderate‘)
0,61-0,80	Gut (,good‘)
0,81-0,99	Sehr gut (,very good‘)

Tabelle 3: Interpretation von Kappa-Werten

übernommen aus: (60)

10. Ergebnisse

Die Ergebnisse der Literaturrecherche wurden nach der Art der untersuchten Polypen in drei Gruppen zusammengefasst.

Ob es sich bei den teilnehmenden Patholog:innen um Expert:innen in gastrointestinaler Pathologie handelte oder nicht, wurde nicht in allen Studien explizit erwähnt. Wurden die Teilnehmenden als Spezialist:innen, sehr erfahren und/oder interessiert in diesem Bereich beschrieben oder wiesen die Teilnehmer Zusatzausbildung in GI-Pathologie auf wurden sie für diese Arbeit als Expert:innen angesehen.

Die Kappa-Werte beziehen sich auf die Kategorie des histopathologischen Subtyps. Die Kappa-Werte wurden, sofern nicht anders angegeben, auf zwei Nachkommastellen gerundet.

10.1. Studien zu den konventionellen Adenomen (TA, TVA, VA)

Erstautor	Jahr	Studientyp	Polypenart	Kappa-Werte (κ)	Expert:innen
Jensen et.al (61)	1995	Interobserverstudie	TA, TVA, VA	0,51/ 0,57	gemischt
Terry et.al. (62)	2002	Interobserverstudie	TA, TVA, VA	0,48/ 0,31	nein
Lasisi et.al. (63)	2013	Interobserverstudie	TA, TVA, VA	0,29/ 0,26	gemischt
Mahajan et.al. (64)	2013	Interobserverstudie	TA, TVA/ VA	0,21/ 0,37	ja
Osmond et.al. (65)	2014	Interobserverstudie	TA, TVA, VA	0,47/ 0,54	gemischt
Mollasharifi et.al (66)	2020	Interobserverstudie	TA, TVA, VA	0,40	nein

Tabelle 4: Übersicht zu den Studien mit konventionellen Adenomen

10.1.1. Ergebnisse zu konventionellen Adenomen

In einer älteren Arbeit von Jensen et.al. (61) wurden 187 kolorektale Polypen von drei Patholog:innen (A, B und C) innerhalb von zwei Monaten im Hinblick auf den histologischen Subtyp (tubulär, villös und tubulovillös) sowie den Grad der intraepithelialen Neoplasie (zum damaligen Zeitpunkt gering-, mittel- und hochgradig) beurteilt. In der Bestimmung des histologischen Subtyps waren sich die Patholog:innen einiger als in der Bestimmung des Grades der intraepithelialen Neoplasie. Patholog:in B wies die meiste Erfahrung auf, diese Ergebnisse wurden als Goldstandard festgelegt. Die Kappa-Werte wurden paarweise ausgewertet. Die Ergebnisse von Patholog:in A und C wurden mit denen von Patholog:in B verglichen. Im Vergleich der Patholog:innen A/B wurde ein Kappa-Wert von $\kappa=0,51$ erreicht, Patholog:innen C/B erreichten einen Kappa-Wert von $\kappa=0,57$ in Bezug auf Bestimmung des histologischen Subtyps. Die kombinierten Ergebnisse für Bestimmung des histologischen Subtyps und des intraepithelialen Neoplasiegrades betragen $\kappa=0,53$, $\kappa=0,90$ und $\kappa=0,41$ zwischen dem ersten und zweiten Durchgang. Komplette Übereinstimmung für alle drei Patholog:innen wurde in 35,2%

(histologischer Subtyp und intraepithelialer Neoplasiegrad), in 61% (nur histologischer Subtyp) und in 47,8% (intraepithelialer Neoplasiegrad) erreicht.

Bei 83 kolorektalen Adenomen fand Patholog:in B eine villöse Komponente. Patholog:in A kategorisierte 61 und Patholog:in C 70 von diesen 83 kolorektalen Adenomen als tubulovillös oder villös (61).

Terry et.al. (62) ließen zwei Patholog:innen, A und B, 99 kolorektale Polypen beurteilen und bestimmten die Interobserver-Übereinstimmung und Intraobserver-Übereinstimmung nach 10 Jahren. Die zwei Patholog:innen A und B erreichten einen Kappa-Wert von $\kappa=0,48$ bei der Bestimmung des Subtyps. Der Kappa-Wert für die Intraobservervariabilität in der Bestimmung des Subtyps lag bei $\kappa=0,28$. Die Zusammenlegung der Kategorien tubulovillös und villös ergab eine Verbesserung der Kappa-Werte, allerdings wurde kein Zahlenwert genannt. Die Intraobserver-Übereinstimmung nach 10 Jahren war schlechter. In der Bestimmung des intraepithelialen Neoplasiegrades testeten die Autor:innen zwei verschiedene Systeme zur Einteilung. Einmal sollten die Teilnehmer:innen zwischen fünf Kategorien unterscheiden (keine/mild, moderat, schwerwiegend, Carcinoma in situ oder intramukosal), bei der anderen Einteilung sollten die Patholog:innen nur zwischen den Kategorien geringgradige oder hochgradige intraepitheliale Neoplasie unterscheiden. Die vereinfachte Einteilung ergab eine deutlich höhere Interobserver-Übereinkunft ($\kappa=0,42$ vs. $\kappa=0,69$). Der Vergleich der Ergebnisse der Patholog:innen A und B mit ‚Allgemeinen Patholog:innen‘ ergab einen Kappa-Wert von $\kappa=0,31$. Die Übereinstimmung der Diagnosen war bei kolorektalen Polypen mit geringgradiger intraepithelialer Neoplasie höher ($\kappa=0,61$) als bei hochgradiger intraepithelialer Neoplasie ($\kappa=0,34$). Ebenso wurde bei kleinen kolorektalen Polypen (<1cm) eine höhere Übereinstimmung ($\kappa=0,55$) als bei großen Polypen (>1cm), ($\kappa=0,26$) festgestellt (62).

Der villöse Anteil speziell von kleinen Adenomen bestimmt in vielen Ländern das zeitliche Intervall der nächsten Kolonoskopie (63). Lasisi et. al. (63) ließen in ihrer Studie drei institutionsfremde Expert:innen den villösen Anteil von 349 tubulovillösen Adenomen bestimmen und verglichen die Ergebnisse mit der ursprünglichen Diagnose der internen Patholog:innen. Die kolorektalen Polypen

wurden der Größe nach in zwei Gruppen eingeteilt. Bei den <6mm großen Polypen betrug der Kappa-Wert $\kappa=0,29$. Bei den 6-9mm großen Polypen betrug der Kappa-Wert $\kappa=0,26$. In der Gruppe der sehr kleinen Polypen (<6mm) wurden zwischen 1% und 4% der Polypen als tubulovillös bezeichnet. Die Übereinstimmung in der Kategorie der villösen Adenome war gering, wobei die Prävalenz in dem Studienset gering war. In der Gruppe der Polypen <6mm diagnostizierten weder die internen noch externen Patholog:innen ein villöses Adenom. In der Gruppe der Polypen zwischen 6 und 9mm befand nur eine interne Patholog:in ein Adenom als villös. In der Gruppe der kleinen Polypen (6-9mm) wurden zwischen 1% und 12% als tubulovillös bezeichnet. Die Kappa-Werte innerhalb der internen Patholog:innen waren höher als oder gleich hoch wie die Einigkeit innerhalb der externen Expert:innengruppe. Alle Patholog:innen verwendeten dieselben Diagnosekriterien. Die zum Zeitpunkt der Studie gültigen Diagnosekriterien der WHO (67) besagten, dass ein Adenom als villös anzusehen ist, wenn die Länge der Drüsen doppelt so lang ist wie die der normalen Mukosa und diese mindestens 25% des Polyps ausmachen (63).

Mahajan et.al. (64) ließen in ihrer Studie fünf Expert:innen konventionelle Adenome in die Kategorien tubulär und Adenome mit villöser Komponente (tubulovillös und villös kombiniert) jeweils vor und nach einer Konsensusveranstaltung beurteilen. Das Studienset beinhaltete 107 Fälle, alle Polypen waren <1cm groß. Alle Patholog:innen wiesen entweder eine Facharztausbildung oder mindestens 10 Jahre Erfahrung in gastrointestinaler Pathologie auf. Die Patholog:innen erzielten für die Gruppe der Adenome mit villöser Komponente einen Kappa-Wert von $\kappa=0,21$ bzw. $\kappa=0,37$, je vor und nach der Konsensusveranstaltung. Zwei der fünf Patholog:innen beurteilten vor der Konsensusveranstaltung 13 der insgesamt 107 Fälle als Adenome mit villöser Komponente, die restlichen drei Patholog:innen hingegen als tubuläre Adenome. Post-Konsensusveranstaltung beurteilten zwei Patholog:innen sieben Fälle als Adenome mit villöser Komponente. Einigkeit aller Patholog:innen in der Frage, ob Adenome tubulär sind, wurde vor der Konsensusveranstaltung in 68 Beispielen erreicht, nach der Konsensusveranstaltung in 65 Fällen (64).

Osmond et al. (65) ließen in ihrer Studie 12 Patholog:innen mit Berufserfahrung von unter einem Jahr bis 27 Jahren an akademischen oder nicht-akademischen Instituten („community pathologists“) 40 Fälle evaluieren. Alle Fälle wurden in zwei Phasen, vor und nach der Einführung einheitlicher Leitlinien, beurteilt. Die Kappa-Werte für beide Gruppen der Patholog:innen betragen in der ersten Phase $\kappa=0,47$ und in der zweiten Phase $\kappa=0,54$. Die Kappa-Werte für die akademisch arbeitenden Patholog:innen betragen $\kappa=0,50$ in Phase I, bzw. $\kappa=0,56$ in Phase II. Für die „community pathologists“ betragen die Kappa-Werte $\kappa=0,38$ in Phase I, und $0,51$ Phase II. Des Weiteren konnten die Autor:innen feststellen, dass es mehr Einigkeit bei der Beurteilung von kleinen Polypen ($<10\text{mm}$) im Vergleich zu großen Polypen ($\geq 1\text{cm}$) gab. Bei den kleinen Polypen lag der Kappa-Wert bei $\kappa=0,68$, bei den großen Polypen bei $\kappa=0,55$. Besonders die Gruppe der tubulovillösen Adenome zeigte laut den Autor:innen nach Einführung der einheitlichen Leitlinien eine Verbesserung des Kappa-Werts (65).

Mollasharifi et al. (66) ließen fünf Patholog:innen ein Studienset mit 146 kolorektalen Polypen beurteilen. Der Kappa-Wert für die Bestimmung des histologischen Subtyps lag bei $\kappa=0,40$ bzw. In 51,4% der Fälle waren sich alle fünf Teilnehmer:innen in der Bestimmung des Subtyps einig.

10.2. Studien zu serratierten Polypen (HP, SSL, TSA)

Erstautor	Jahr	Studientyp	Polypenart	Kappa-Werte (κ)	Expert:innen
Farris et.al. (68)	2008	Interobserverstudie	HP, SSL, TSA	0,55/ 0,48/ 0,58	ja
Khalid et.al. (69)	2009	Interobserverstudie	HP, SSL	0,16	ja
Pai et.al. (26)	2010	Querschnitt bzw. Prävalenz- und Interobserverstudie	HP, SSL, TSA	0,66	ja
Gunia et. al. (70)	2011	Interobserverstudie	u.a. HP, SSL, TSA,	0,22-0,65	nein

Ensari et.al. (71)	2012	Interobserverstudie	HP, SSL, TSA, MP	0,20/ 0,32/ 0,56	ja
Bettington et.al. (18)	2014	Querschnitt-, Interobserversstudie	HP (MVHP), SSL	0,66	ja
Baldin et.al. (72)	2015	Interobserverstudie	(TA, TVA, VA) HP, SSL	0,10	gemischt
Allende et.al. (73)	2019	Interobserverstudie	HP, SSL	0,49	ja
Vennelaganti et. al. (74)	2021	Retrospektive Interobserverstudie	HP, SSL, TSA	0,40-0,55	ja

Tabelle 5: Übersicht zu den Studien mit serratierten Polypen

10.2.1. Ergebnisse zu serratierten Polypen

Farris et.al. (68) ließen fünf Patholog:innen in insgesamt drei Runden kolorektale Polypen beurteilen. In der ersten Runde mussten 185 kolorektale Polypen in die Kategorien HP, SSL und TSA zugeteilt werden. Den Patholog:innen wurden Listen mit den charakteristischen Merkmalen aller Entitäten zur Verfügung gestellt. In der ersten Runde betrug der Kappa-Wert $\kappa=0,55$. Alle fünf Patholog:innen waren sich in 44% der Fälle in der Diagnose einig. Die größten Schwierigkeiten bereiteten kleine (<10mm), rechtsseitige Polypen, der Kappa-Wert betrug $\kappa=0,40$. Den höchsten Wert erreichten große (≥ 10 mm), linksseitige Polypen mit einem Kappa-Wert von $\kappa=0,65$. In der zweiten Runde, einem Monat nach der ersten, wurde den Patholog:innen das gleiche Studienset mit der Bekanntgabe der Lokalisation und endoskopisch gemessenen Größe zur Beurteilung gegeben. In der zweiten Runde betrug der gesamt Kappa-Wert $\kappa=0,48$. Am meisten Schwierigkeiten bereitete die Kategorie der kleinen, rechtsseitigen Polypen mit $\kappa=0,28$. Das beste Teilergebnis erreichten die großen, linksseitigen Polypen mit $\kappa=0,68$. Nach der zweiten Runde wurde eine Konsensusveranstaltung abgehalten, wo insbesondere die Diagnosekriterien für HPs und SSLs diskutiert wurden. In der dritten Runde wurde ein Studienset mit 50 kolorektalen Polypen beurteilt, der Gesamt-Kappa-Wert betrug $\kappa=0,58$. In dieser Runde schnitt die Kategorie der großen, rechtsseitigen Polypen am schlechtesten ab, $\kappa=0,41$. Die kleinen, linksseitigen Polypen hatten in dieser Runde den höchsten Kappa-Wert von $\kappa=0,61$. Die Kategorie der TSAs

schnitten in allen drei Runden am besten ab, die Kappa-Werte lagen zwischen $\kappa=0,78$ und $\kappa=0,83$. Die Werte für SSLs lagen zwischen $\kappa=0,32$ und $\kappa=0,48$. Für HPs lagen die Werte zwischen $\kappa=0,42$ und $\kappa=0,53$ (68).

Khalid et.al. (69) ließen in ihrer Studie drei Teilnehmer:innen 40 kolorektale Polypen, die 7 Jahre zuvor allesamt als HPs klassifiziert wurden, erneut klassifizieren. Den Patholog:innen wurde die ursprüngliche Diagnose mitgeteilt. Die drei Patholog:innen re-klassifizierten jeweils 43%, 30% und 85% der Polypen als SSLs. Der Kappa-Wert betrug $\kappa=0,16$. Wurden die Daten paarweise ausgewertet lagen die Kappa-Werte bei $\kappa=0,38$, $\kappa=0,25$ und $\kappa=0,14$. Die Autor:innen fanden, dass alle drei Expert:innen unterschiedliche Kriterien zur Klassifikation verwendeten (69).

Pai et.al. (26) ließen ein Studienset von 276 serratierten Polypen von zwei Expert:innen beurteilen. Den Patholog:innen wurde weder die anatomische Lokalisation, noch ob andere Polypen reseziert wurden, mitgeteilt. Der Kappa-Wert betrug $\kappa=0,66$. Die größten Schwierigkeiten gab es bei der Unterscheidung von SSLs und HPs. Es fand eine Konsensusveranstaltung statt, wo 19 SSLs als HPs und umgekehrt 11 HPs als SSLs reklassifiziert wurden (26).

Gunia et.al. (70) ließen drei Assisenzärzt:innen unterschiedlichen Ausbildungsgrades 49 serratierte Polypen in insgesamt drei Runden befunden. Die Erfahrung der Patholog:innen betrug zwischen einem und drei Jahren. In der ersten Runde waren sich die Patholog:innen in 57% der Fälle in der Diagnose einig. Die Kappa-Werte wurden paarweise ausgewertet. In der ersten Runde wurde nur ein Kappa-Wert angegeben, $\kappa=0,49$. In der zweiten Runde, in der die Lokalisation bekanntgegeben wurde, lagen die Kappa-Werte bei $\kappa=0,22$, $\kappa=0,65$ und $\kappa=0,34$. Danach fand eine Konsensusveranstaltung statt, in der sich auf Minimum-Kriterien für die einzelnen Entitäten geeinigt wurde. In der dritten Runde, wiederum ohne Bekanntgabe der Lokalisation, betrug die Kappa-Werte $\kappa=0,29$, $\kappa=0,58$ und $\kappa=0,48$. Die Autor:innen fanden heraus, dass sich die Patholog:in mit der geringsten Erfahrung von der Lokalisation des resezierten Polypen maßgeblich beeinflussen ließ. So wurden rechtseitige Polypen von dieser Patholog:in eher als SSLs

diagnostiziert und linksseitige Polypen eher als HPs. Die zwei erfahreneren Patholog:innen zeigten eine Übereinkunft von $\kappa=0,80$ (70).

Ensari et.al. (71) ließen in ihrer Studie 20 Patholog:innen in der ersten Studienphase 15 serratierte kolorektale Polypen beurteilen, was einen Kappa-Wert von $\kappa=0,20$ ergab. Daraufhin wurde von den Autor:innen eine Konsensusveranstaltung abgehalten, wo Diagnosekriterien und Terminologie besprochen wurden.

Danach wurde das Studienset auf insgesamt 70 serratierte kolorektale Polypen erhöht, Lokalisation und andere klinische Zusatzinformationen waren nicht bekannt. Der Gesamt-Kappa-Wert für diese Runde betrug $\kappa=0,32$. Die Subtyp-spezifischen Kappa-Werte waren für HPs $\kappa=0,42$, SSLs $\kappa=0,30$, TSAs $\kappa=0,43$ und für gemischte Polypen $\kappa=0,22$. In der zweiten Runde wurden die verbleibenden 16 Patholog:innen angehalten die zu dieser Zeit aktuellen WHO-Kriterien auf das Studienset der ersten Runde anzuwenden. Der Gesamt-Kappa-Wert dieser Runde belief sich auf $\kappa=0,56$. Die Autor:innen fanden allerdings, dass die Kappa-Werte aller Subkategorien höher waren als zuvor. Die Kappa-Werte waren für HPs $\kappa=0,98$, für SSLs $\kappa=0,91$, für TSAs $\kappa=0,85$ und für gemischte Polypen $\kappa=0,16$. Die Autor:innen fanden somit heraus, dass ein standardisierter Ansatz und Konsensdiskussionen eine Verbesserung bewirkten (71).

Bettington et.al. (18) ließen in ihrer Studie 90 serratierte kolorektale Polypen (MVHPs und SSLs) von vier Expert:innen beurteilen. Die Autor:innen entwickelten eigene Diagnosekriterien und Subkategorien, um einen geeigneten cut-off für die Unterscheidung von MVHPs und SSLs festzustellen. Im Interobserver-Teil der Studie mussten für 90 kolorektale Polypen entweder die Diagnose MVHP oder SSL vergeben werden. Der Kappa-Wert betrug $\kappa=0,66$. In 72% der Fälle waren sich alle vier Patholog:innen in ihrer Diagnose einig (18).

Baldin et.al. (72) ließen insgesamt 310 kolorektale Polypen zuerst von drei unspezialisierten Patholog:innen evaluieren und verglichen die Ergebnisse dann mit denen von zwei Expert:innen. Die Autor:innen verwendeten die Bezeichnung ‚adenomas/serrated sessile polyps (A/SSP)‘, auch einige konventionelle Adenome waren in dem Studienset inkludiert. Der Kappa-Wert für die serratierten Polypen

betrug $\kappa=0,10$. Die Autor:innen gaben allerdings zu bedenken, dass die Diagnosen der unspezialisierten Patholog:innen rund fünf Jahre vor denen der Expert:innen gestellt wurden (72).

Allende et.al. (73) ließen drei Expert:innen ein Studienset mit 74 serratierten kolorektalen Polypen beurteilen. Die Patholog:innen mussten ohne klinische Zusatzinformationen die Diagnose HP oder SSL vergeben. Bei 50 Polypen waren sich die Patholog:innen in der Diagnose einig. Der Kappa-Wert betrug $\kappa=0,49$. Die paarweise Auswertung der Kappa-Werte ergab Werte zwischen $\kappa=0,42$ und $\kappa=0,56$ (73).

In der Studie von Vennelaganti et.al. (74) nahmen je vier Expert:innen aus Europa und den Vereinigten Staaten teil. Alle Patholog:innen hatten zumindest fünf Jahre Berufserfahrung. Vor Beginn der Studie wurde eine Konsensusveranstaltung abgehalten, wo die Diagnosekriterien besprochen wurden. Das Studienset bestand aus insgesamt 120 Beispielen, HPs, SSLs mit/ohne Dysplasie und TSAs. Die Patholog:innen sollten auch bekanntgeben, wie sicher sie sich bei den einzelnen Diagnosen waren. Der Kappa-Wert für alle alle SSLs lag bei $\kappa=0,44$. Die Werte für SSLs ohne Dysplasie lagen bei $\kappa=0,40$, für SSLs mit Dysplasie $\kappa=0,49$, HPs $\kappa=0,55$ und TSAs $\kappa=0,44$. Überraschenderweise konnten die Autor:innen feststellen, dass eine höhere subjektive Sicherheit in der Diagnose auch zu höheren Kappa-Werten führte. Wurden nur die Diagnosen von mindestens sieben Patholog:innen inkludiert, die angaben, sich bei der Diagnose sehr sicher gewesen zu sein, stieg der Kappa-Wert der SSLs von $\kappa=0,44$ auf $\kappa=0,62$. Auffallend war ebenso, dass die Gruppe der US-Patholog:innen in allen Subkategorien höhere Kappa-Werte als die der europäischen Patholog:innen erreichten. Diese betrugen im Vergleich, für alle SSLs $\kappa=0,52$ vs. $\kappa=0,38$, SSLs ohne Dysplasie $\kappa=0,45$ vs. $\kappa=0,35$, SSLs mit Dysplasie $\kappa=0,59$ vs. $\kappa=0,39$, TSAs $\kappa=0,45$ vs. $\kappa=0,44$ und HPs $\kappa=0,61$ vs. $\kappa=0,49$. Die Autor:innen konnten dafür keine eindeutige Erklärung finden (74).

10.3. Studien zu konventionellen und serratierten Polypen

Erstautor	Jahr	Studientyp	Polypenart	Kappa Werte (κ)	Expert:innen
Cross et.al. (75)	2000	Interobserv erstudie	Konventionelles A. vs. HP	0,48 -0,94	nein
Cross et.al. (76)	2002	Interobserv erstudie	Konventionelles A. vs. HP	0,90-1,00/ 0,84-0,98	nein
Costantini et. al. (77)	2003	Interobserv erstudie	Konventionell vs. HP	0,90	ja
Denis et.al. (78)	2009	Interobserv erstudie	u.a.TA, TVA, VA, HP, SSL, entzündliche Karzinome	0,41/ 0,44	gemischt
Wong et.al. (79)	2009	Interobserv erstudie	u.a. HP, SSL, TA, TVA, VA, Pseudopolypen...	0,49	ja
Risio et.al. (80)	2010	Interobserv erstudie	Advanced Adenome, TA, TVA, VA, HP, SSL	0,63/ 0,65	nein
Van Putten et.al. (81)	2011	Interobserv erstudie	Adenom/ nicht Adenom, CIS /Karzinom	0,88	gemischt
Foss et.al. (60)	2012	Interobserv erstudie/ Querschnitt studie	TA, TVA, VA, SSL	0,83	gemischt
Turner et.al. (82)	2013	Interobserv erstudie	TA, TVA, VA, HP, SSL	0,45	nein
Rau et.al. (83)	2014	Interobserv erstudie	TA, TVA, VA, HP, SSL, TSA, normale Mukosa	0,56/0,63/ 0,61	ja
Schachshal et al. (84)	2016	retrospektive Interobserv erstudie	HP, konv. Adenome, TSA, SSL	0,48	ja

Tabelle 6: Übersicht zu den Studien mit konventionellen und serratierten Polypen

10.3.1. Ergebnisse zu konventionellen und serratierten Polypen

Cross et.al. (2000) (75) erstellten ein Studienset mit je 50 konventionellen Adenomen und 50 HPs. Unter den neun teilnehmenden Patholog:innen waren auch Assistenzärzt:innen. Diese sollten die kolorektalen Polypen nur den Kategorien konventionelles Adenom oder HP zuordnen, eine weitere Spezifizierung wurde nicht verlangt. Zudem wurde der Ausbildungsgrad und die Zeit, welche die Patholog:innen benötigten, um zu einem Ergebnis zu kommen, erhoben. Die Kappa-Werte der neun Patholog:innen wurden dann paarweise mit der Originaldiagnose und den Diagnosen der anderen Teilnehmer:innen verglichen. Die Kappa-Werte im Vergleich zur Originaldiagnose lagen zwischen $\kappa=0,48$ und $\kappa=0,94$. Im Vergleich zueinander lagen die Kappa-Werte zwischen $\kappa=0,46$ und $\kappa=0,98$. Die Berufserfahrung lag zwischen 1,5 und 195 Monaten. Die Patholog:in mit der geringsten Erfahrung brauchte im Durchschnitt 122 Sekunden pro Fall für die Diagnose, alle anderen Patholog:innen brauchten im Schnitt zwischen 13 und 25 Sekunden. Diese:r Patholog:in zeigte im Vergleich auch deutlich geringere Kappa-Werte. Auffallend war für die Autor:innen, dass sich diese Patholog:in im Studienverlauf deutlich verbesserte, obwohl kein Feedback während der Studie gegeben wurde (75).

Zwei Jahre später ließen Cross et.al. (2002) (76) fünf Patholog:innen, Assistenzärzt:innen inkludiert, 50 konventionelle Adenome und 50 hyperplastische Polypen untersuchen. Bei dieser Studie sollten die Patholog:innen einmal eine Diagnose mit der konventionellen Methode der Lichtmikroskopie und einmal mittels Telepathologie stellen. Es mussten erneut nur die Kategorien konventionelle Adenome oder HP vergeben werden. Der Ausbildungsgrad und die Zeit bis zur Diagnosestellung wurden ermittelt. Die Kappa-Werte der Lichtmikroskopie lagen zwischen $\kappa=0,84$ und $\kappa=0,98$. Die Zeit, die pro Beispiel für die Diagnosestellung benötigt wurde (Median), lag für Lichtmikroskopie zwischen 13 und 25 Sekunden. Kappa-Werte für die Telepathologie betragen zwischen $\kappa=0,90$ und $\kappa=1,0$. Die Zeit, die pro Beispiel für die Diagnosestellung benötigt wurde (Median), lag für die Telepathologie zwischen vier und sechs Sekunden. Die Berufserfahrung der Patholog:innen lag zwischen 40 und 223 Monaten. Die Autor:innen fanden, dass

die Telepathologie Potenzial hat, ein primäres Medium in der Histopathologie zu werden (76).

Costantini et.al. (77) erstellten ein Studienset mit 100 kolorektalen Polypen inklusive einiger invasiver Karzinome und ließen diese von vier Expert:innen beurteilen. Der Kappa-Wert in der Unterscheidung zwischen HP und konventionellem Adenom lag bei $\kappa=0,90$. In 48 der 100 Fälle waren sich alle vier Patholog:innen in der Diagnose einig. Bei den Subtypen der konventionellen Adenome (tubulär, tubulovillös und villös) ergaben die medianen Kappa-Werte jeweils $\kappa=0,50$ für tubulär, $\kappa=0,15$ für tubulovillös und $\kappa=0,36$ für villös. Der Kappa-Wert für tubulär vs. tubulovillös betrug $\kappa=0,34$ (77).

Denis et.al. (78) ließen in ihrer Studie zuerst 14 unspezialisierte Patholog:innen ein Studienset, bestehend aus diversen präinvasiven Polypen (297) und einigen invasiven kolorektalen Karzinomen, beurteilen. Alle 14 unspezialisierten Patholog:innen besuchten vor Beginn der Studie eine Konsensusveranstaltung, in der man sich auf einheitliche Diagnosekriterien einigte. Danach wurde das gleiche Studienset von zwei Expert:innen beurteilt. Die Expert:innen hatten weder klinische Zusatzinformationen, noch wurden sie über die ursprüngliche Diagnose informiert. Die Kappa-Werte wurden nur für die Expert:innengruppe angegeben. Der Kappa-Wert für serratierte Polypen lag bei $\kappa=0,41$, für villöse Histologie lag er bei $\kappa=0,44$. In 155 Fällen berieten sich die Expert:innen, um zu einer einheitlichen Diagnose zu gelangen. Diese Diagnosen wurden dann von den Autor:innen als Goldstandard festgelegt und mit den Ergebnissen der unspezialisierten Patholog:innen verglichen. Der histologische Subtyp wurde von den unspezialisierten Patholog:innen in 46,9% der Fälle korrekt festgestellt. SSLs wurden von den unspezialisierten Patholog:innen überdiagnostiziert. Nur 15,7% SSL-Diagnosen wurden von der Expert:innen bestätigt. 74,3% wurden von den Expert:innen als HPs diagnostiziert, welche die Autor:innen nicht zu den serratierten Polypen zählten. Die Autor:innen vermuteten, dass zumindest teilweise das zu Beginn abgehaltene Konsensusmeeting daran Schuld gehabt haben könnte. In dem Meeting lag der Fokus insbesondere auf diesen Entitäten.

Denis et.al. berechneten auf theoretischer Basis, wie häufig die Missklassifikation von Polypen zu veränderten Therapieempfehlungen führen würde. Die Rate lag bei 27,2% aller untersuchten Polypen. Da bei manchen Patient:innen mehr als ein Polyp vorkam, wurde für 18,6% aller Patient:innen eine klinisch relevante Änderung der Therapieempfehlung vermutet. In 20,2% würde es zu einer Überbehandlung durch zu kurze Kontrollintervalle kommen (78).

Wong et.al. (79) ließen vier Expert:innen 60 kolorektale Polypen in folgende Kategorien einteilen: SSLs, HPs, konventionelle Adenome, serratiert/ adenomatös gemischte Polypen und andere serratierte Polypen. In 42% der Fälle waren sich alle vier Patholog:innen in der Diagnose einig. Der Kappa-Wert in der Unterscheidung der fünf Kategorien betrug $\kappa=0,49$. Die Kappa-Werte für die Einzelkategorien wurden immer für diese Kategorie vs. alle anderen Kategorien berechnet. Für SSLs betrug der Kappa-Wert $\kappa=0,38$, für HPs $\kappa=0,53$, für konventionelle Adenome $\kappa=0,61$, für gemischte Polypen $\kappa=0,30$ und für andere serratierte Polypen $\kappa=0,76$. Die Kappa-Werte für links- vs. rechtsseitige Polypen betrugen $\kappa=0,52$ vs. $\kappa=0,28$. Die paarweise Auswertung der Kappa-Werte der Patholog:innen betrugen zwischen $\kappa=0,36$ und $\kappa=0,59$ (79).

Risio et.al. (80) ließen in ihrer Studie 457 kolorektale Polypen von zwei pathologischen Instituten je mittels Lichtmikroskopie und virtueller Mikroskopie beurteilen und verglichen die Ergebnisse miteinander. Das primäre Ziel der Studie war, die zwei Methoden miteinander zu vergleichen. Das Studienset beinhaltete jegliche präinvasive kolorektale Polypen und auch wenige invasive Karzinome. In beiden Instituten fand die erste Evaluierung mittels Lichtmikroskopie statt. Nach 6 bis 12 Monaten beurteilten die gleichen Patholog:innen das Studienset mittels virtueller Mikroskopie. Die ursprünglichen Diagnosen und die Diagnosen anderer Patholog:innen wurde während der Studie nicht mitgeteilt. Die Interobserver-Variabilität betrug für die optische Mikroskopie $\kappa=0,63$ vs. $\kappa=0,65$ für die virtuelle Mikroskopie. Für die villöse Komponente (tubulovillöse und villöse Adenome) betrug der Kappa-Wert mittels Lichtmikroskopie $\kappa=0,52$ vs. mittels virtueller Mikroskopie $\kappa=0,66$. Die Autor:innen fanden zudem, dass die Übereinstimmung bei der Bestimmung des villösen Anteils mit der Größe des Polypen ($\geq 1\text{cm}$) zunahm.

Für die Bestimmung HP/SSL betrug der Kappa-Wert mittels Lichtmikroskopie $\kappa=0,77$ vs. mittels virtueller Mikroskopie $\kappa=0,79$. Die Autor:innen kamen zu dem Schluss, dass die virtuelle Mikroskopie insbesondere für externe Qualitätssicherungsprogramme eine vielversprechende Methode sei (80).

Van Putten et.al. (81) ließen in ihrer Studie insgesamt 440 kolorektale Polypen in einer ersten Runde von entweder einer unspezialisierten Patholog:in oder einer Expert:in beurteilen. In einer zweiten Runde wurde das Studienset von zwei Expert:innen erneut evaluiert. Es waren keine Diagnosen aus der ersten Runde verfügbar. In der Unterscheidung, ob es sich um adenomatöse Polypen oder nicht-adenomatöse Polypen handelte, war der Kappa-Wert bei $\kappa=0,88$. Die Patholog:innen waren sich somit in 421 der 440 Fällen in der Zuordnung einig, das entsprach 96%.

Im Vergleich betrug der Kappa-Wert der unspezialisierten Patholog:innen mit den Expert:innen $\kappa=0,89$ und innerhalb der Expert:innengruppe $\kappa=0,86$. Bei der Bestimmung des villösen Anteils betrug der Kappa-Wert $\kappa=0,55$.

Die Größe der Polypen hatte in der Entscheidung, ob sie adenomatös oder nicht-adenomatös waren, keinen maßgeblichen Einfluss. Die Kappa-Werte für die Größen $\leq 5\text{mm}$, $>5\text{mm}$, $<10\text{mm}$, $\geq 10\text{mm}$ lagen bei $\kappa=0,89$, $\kappa=0,84$, $\kappa=0,88$ und $\kappa=0,85$ (81).

Foss et.al. (60) ließen in ihrer retrospektiven Studie 239 kolorektale Polypen von zwei Expert:innen erneut evaulieren. Den Patholog:innen wurden die Diagnosen weder mitgeteilt, noch wurde versucht die Diagnosekriterien aneinander anzupassen. In der Unterscheidung adenomatöse Polypen vs nicht-adenomatöse Polypen betrug der Kappa-Wert $\kappa=0,83$. Der Kappa-Wert für tubuläre Adenoma lag bei $\kappa=0,61$, für tubulovillöse Adenome bei $\kappa=0,38$ und bei villösen Adenomen bei $\kappa=0,18$. Für serratierte Polypen lag der Kappa-Wert bei $\kappa=0,01$ – die Anzahl im Studienset dürfte aber sehr gering gewesen sein (60).

Turner et.al. (82) ließen 28 Patholog:innen ein Studienset mit 12 kolorektalen Polypen evaluieren. Eine:r erfahrene:r Expert:in evaluierte alle Fälle, diese Diagnosen wurden als Goldstandard festgelegt. Adenomatöse Polypen wurden in

96% der Fälle korrekt von nicht-adenomatösen Polypen unterschieden. Der Kappa-Wert für die Bestimmung des Subtyps betrug $\kappa=0,45$. Die möglichen Subtypen waren HP, SSL, TA, TVA und VA. Laut den Autor:innen bereiteten vor allem die Unterscheidung von SSLs und HPs und HPs von tubulären Adenomen, Probleme (82).

Rau et.al. (83) ließen zehn Expert:innen aus verschiedenen europäischen Ländern ein Studienset, bestehend aus 200 kolorektalen Polypen, in insgesamt drei Runden evaluieren. Das Studienset bestand aus SSLs mit/ohne Dysplasie, TSAs, HPs, konventionellen Adenomen und unauffälliger Darmmukosa. Die Fälle wurden den Teilnehmer:innen mittels virtueller Mikroskopie zur Verfügung gestellt. In der ersten Runde hatten die Teilnehmer:innen keine klinischen Zusatzinformationen und es wurde nicht versucht einheitliche Diagnosekriterien im Vorhinein festzulegen, der Kappa-Wert betrug $\kappa=0,56$. In der zweiten Runde wurden das Alter, das Geschlecht und die anatomische Lokalisation bekanntgegeben, der Kappa-Wert betrug $\kappa=0,63$. In der dritten Runde fand eine Konsensusveranstaltung statt, wo man sich auf Diagnosekriterien einigte, der Kappa-Wert in dieser Runde lag bei $\kappa=0,61$. Für 159 der insgesamt 200 Fälle blieb die Diagnose über alle drei Runden hinweg dieselbe (83).

Schachschal et.al. (84) untersuchten die Relevanz der erneuten Untersuchung von HPs. Das Studienset bestand aus 101 kolorektalen Polypen, die von ‚community pathologists‘ als HPs bezeichnet wurden. Diese wurden von vier Expert:innen erneut evaluiert. Um das Konzept einer Zweitmeinung zu simulieren, fand dies unverblindet statt. Die Expert:innen mussten zwischen den Kategorien HP, SSL, TSA oder konventionelles Adenom entscheiden. Der Kappa-Wert für alle Kategorien betrug $\kappa=0,48$. Der Kappa-Wert für HPs betrug $\kappa=0,45$, für Adenome $\kappa=0,85$ und für SSLs $\kappa=0,31$. Patientenalter, Lokalisation und Polypgröße hatten einen signifikanten Einfluss auf die Interobserver-Variabilität. So nahm die Interobserver-Variabilität mit steigendem Patientenalter zu. Am niedrigsten war die Einigkeit in den Diagnosen bei rechtsseitigen Polypen mit $>5\text{mm}$, im Vergleich zu kleinen linksseitigen Polypen (84).

11. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit von Patholog:innen in der Beurteilung von präinvasiven kolorektalen Neoplasien zu analysieren. Der Schwerpunkt lag auf der Interobserver-Variabilität in der Bestimmung des histopathologischen Subtyps. Diverse Zusatzfaktoren, wie Ausbildungsgrad und Expert:innenstatus, wurden erhoben und verglichen.

Für die asymptomatische Bevölkerung empfiehlt die S3-Leitlinie ‚Kolorektales Karzinom‘ eine Vorsorgeuntersuchung ab dem 50. Lebensjahr (7). Die Inzidenz des KRK ist eindeutig altersabhängig. Sie nimmt ab dem ca. 50 Lebensjahr stetig zu (7,85).

Die Koloskopie weist die höchste Sensitivität und Spezifität zur Detektion von kolorektalen Karzinomen und kolorektalen Adenomen auf (7).

In welchen Intervall die endoskopische Nachsorge erfolgen soll, hängt von den Befunden der Indexkoloskopie beziehungsweise von den Befunden der Kontrollkoloskopie ab (55).

Bei unauffälligem Befund sollte die Koloskopie alle 10 Jahre wiederholt werden (7).

Eine Studie aus Deutschland fand eine starke Assoziation zwischen Koloskopien mit Polypektomien und einem reduzierten KRK-Risiko. In den 10 Jahren nach einer Koloskopie fiel das KRK-Risiko um 77%. Neben der starken Senkung von linksseitigen KRKs wurde auch eine Senkung um 50% der rechtsseitigen Karzinome festgestellt (86).

Die National Polyp Study Workgroup konnte zeigen, dass die Inzidenz von KRKs durch Polypektomie bei Koloskopie gesenkt werden konnte, sie war um mindestens 66% niedriger als erwartet. Dies wurde als Beweis der Progression von präinvasiven Adenomen hin zu Adenokarzinomen gesehen, was die Praxis und Effektivität der Polypektomie rechtfertigt (87).

In der Langzeitauswertung oben genannter Studie wurde ein Follow-Up-Zeitraum von bis zu 23 Jahren nach koloskopischer Polypektomie erreicht. In der Adenom-Kohorte vs. der Allgemeinbevölkerung konnte eine Senkung der Mortalität durch

KRKs von 53% festgestellt werden. Diese Ergebnisse zeigen, dass in der Masse aller detektierten Adenome auch die klinisch relevanten, die in Folge zu einem KRK fortschreiten und zum Tod führen, miterfasst werden (88).

Die meisten KRKs entstehen aus präinvasiven, resezierbaren Vorstufen. Es wird vermutet, dass ca. 70% durch den bekannten Weg der chromosomalen Instabilität entstehen. Die restlichen 30% entstehen durch den serratierten Karzinogenseweg (44). Crockett et. al. (17) hingegen schätzen, dass ca. 25% aller sporadischen KRKs aus serratierten Vorstufen hervorgehen (89).

Es ist zu betonen, dass viele präinvasive kolorektale Adenome nicht zu invasiven Karzinomen fortschreiten. Dies ist abzulesen an dem großen Prävalenz-Unterschied zwischen Adenomen und KRKs (3).

Zauber et.al. erwähnen, dass eine Kontroll-Kohorte von Patient:innen, bei denen keine Polypektomie durchgeführt wurde, interessant wäre. Dies sei allerdings ethisch nicht vertretbar, da eine Progression von Adenom hin zu einem KRK riskiert werden würde (88).

Wie maligne ein kolorektales Adenom ist, hängt unter anderem vom histopathologischen Subtyp, der Größe und dem Grad der Dysplasie ab. Das weitere klinische Management ist maßgeblich von der histopathologischen Diagnose abhängig (60).

Bereits Jensen et.al. (61) haben 1995 Zweifel geäußert, ob Patholog:innen den histopathologischen Subtyp und den Dysplasiegrad mit ausreichender Präzision klassifizieren können. Die Autor:innen stellen infrage ob Follow-up-Intervalle und weitere Therapieentscheidungen auf der histopathologischen Diagnose aufbauen sollten. Als Lösungsansatz wird unter anderem eine einfachere und einheitliche Klassifikation vorgeschlagen. Zudem geben die Autor:innen zu bedenken, dass epidemiologische Studien an Aussagekraft verlieren wenn die Interobservervariabilität hoch ist (61).

Mollasharifi et.al. (66) beschreiben noch 25 Jahre später eine ähnliche Problematik. Auch sie fordern die Verbesserung der derzeitigen Diagnosestandards, die

Entwicklung neuer standardisierter Klassifikationen und deren Validierung durch Studien (66).

Auch Vennelaganti et.al. (74) rufen 2021 zu mehr Vereinheitlichung der histopathologischen Kriterien bei serratierten Läsionen auf.

Im ersten Teil der Diskussion werden die Ergebnisse innerhalb der Gruppen verglichen. Im zweiten Teil folgen gruppenübergreifende Aspekte.

In der Gruppe der konventionellen Adenome wurden sechs Arbeiten (61–66) zur Interobserver-Variabilität bei der Befundung von konventionellen kolorektalen Polypen inkludiert. Der Fokus liegt hier auf den Entitäten des tubulären, tubululovillösen und villösen Adenoms.

Alle sechs Studien, hatten ähnliche Zielsetzungen/ Forschungsfragen. Neben der Bestimmung des histopathologischen Subtypes wurde auch der Grad an intraepithelialer Neoplasie bestimmt. Terry et.al. (62) analysierten zusätzlich Risikofaktoren für die Entstehung von fortgeschrittenen Adenomen. Mahajan et.al. und Osmond et.al. (64,65) interessierten sich zudem für die Auswirkungen von Konsensusveranstaltungen.

Die Kappa-Werte reichten von $\kappa=0,21$ bei Mahajan et.al. (64) bis zu $\kappa=0,57$ bei Jensen et.al. (61). Bei Mahajan et.al. (64) handelte es sich um eine reine Expert:innengruppe, bei Jensen et.al. (61) um Expert:innen und Nicht-Expert:innen. Die vier weiteren Studien bestanden jeweils zweimal aus reinen Nicht-Expert:innen (62,66) und jeweils zweimal aus Expert:innen und Nicht-Expert:innen (63,65).

Die Anzahl der in den Studiensets enthaltenen Beispielen reichte von 40 bei Osmond et.al. (65) bis hin zu 349 Fällen bei Lasisi et.al. (63). Die Teilnehmer:innenanzahl reichte von zwei Teilnehmer:innen bei Terry et.al. (62) bis zu 12 Teilnehmer:innen bei Osmond et.al. (65).

Der Vergleich der Kappa-Werte ist schwierig, da die Werte nicht immer für die gleichen Kategorien angegeben wurden. So werteten Jensen et.al. (61) ihre

Ergebnisse paarweise aus, Lasisi et.al. (63) gaben die Kappa-Werte nur getrennt für die nach Größe eingeteilten Polypen an und Mahajan et.al. gaben die Kappa-Werte für die kombinierte Kategorie der villösen und tubulovillösen Adenome an. Somit ist der Vergleich der Kappa-Werte in dem Beispiel des geringsten und höchsten Kappa-Wert in dieser Gruppe, bestehend aus Jensen et.al. und Mahajan et.al., (61,64) nur von geringer Aussagekraft.

Lasisi et.al. (63) vermuteten, dass die Interobserver-Variabilität bei der Abschätzung des villösen Anteils hoch bleiben wird, solange kein quantitatives Tool zur Verfügung steht.

In Gruppe der serratierten Polypen wurden neun Arbeiten (18,26,68–74), die sich mit dem Thema der Interobserver-Variabilität bei der Befundung beschäftigten, inkludiert. Der Fokus lag hier auf den Entitäten des hyperplastischen Polypen, der sessil serratierten Läsion und dem traditionell serratiertem Adenom.

Abgesehen von der Interobserver-Variabilität bei der Bestimmung des histopathologischen Subtyps wurden auch andere Forschungsfragen bearbeitet. Unter anderem die Reevaluierung von HPs (69), Einfluss durch die Bekanntgabe der Lokalisation der Polypen (70), ob SSLs an einer Lokalisation das Risiko für weitere Polypen mit ähnlicher Histologie erhöhen (26), Untersuchung zur Prävalenz (18,26), Bettington et.al. (18) untersuchen insbesondere die Unterscheidung zwischen MVHPs und SSLs.

Die Kappa-Werte in dieser Gruppe reichten von $\kappa=0,10$ bei Baldin et.al. (72) bis zu $\kappa=0,66$ bei Pai et.al. und Bettington et.al. (18,26). Bei Baldin et.al. (72) handelt es sich um bei den Patholog:innen um Expert:innen und Nicht-Expert:innen, bei Pai et.al. (26) und Bettington et.al. (18) jeweils nur um Expert:innen.

Bei den restlichen sechs Studien handelte es sich um fünf reine Expert:innengruppen (68,69,71,73,74) und bei einer um eine reine Nicht-Expert:innengruppe (70).

Die Anzahl der in den Studiensets enthaltenen Beispielen reichte von 40 Beispielen bei Khalid et.al. bis zu 310 bei Baldin et.al. (72).

Die Anzahl der Patholog:innen reichten von zwei bei Pai et.al. (26), bis 20 bei Ensari et.al. (71).

Die Gruppe zu den Studien zu konventionellen und serratierten Polypen umfasst 11 Arbeiten (60,75–84), die sich mit dem Thema der Interobserver-Variabilität bei der Befundung von diverseren verschiedenen Arten von Polypen beschäftigten.

In dieser Gruppe wurden neben der Reproduzierbarkeit bei der Bestimmung des histopathologischen Subtyps jeglicher Art auch die Vor- und Nachteile von virtueller Mikroskopie (76,80), Korrelation von morphologischen Merkmalen mit Genmutationen (83) und die Prävalenz von prognostischen Faktoren (60) untersucht.

Diese Gruppe zeigte die größte Heterogenität bezüglich der untersuchten Entitäten. Wong et.al. (79) inkludierten unter anderem Pseudopolypen in ihrer Auswertung. Denis et.al. und van Putten et.al. inkludierten auch Karzinome. Cross et.al. (75,76) ließen in beiden Studien (2000, 2002), wie auch Costantini et.al. (77), die teilnehmenden Patholog:innen nur zwischen den Kategorien konventionelles Adenom vs. hyperplastischer Polyp unterscheiden. Dies sollte bei der Interpretation der Werte berücksichtigt werden.

Der niedrigste Kappa-Wert lag bei $\kappa=0,41$ bei Denis et.al. (78), der höchste Kappa-Wert lag bei $\kappa= 1,00$ bei Cross et.al. (2002) (76). In der Studie Denis et.al. (78) handelte es sich um Expert:innen und Nicht-Expert:innen, bei Cross et.al. (2002) (76) nur um Nicht-Expert:innen. Es ist zu beachten, dass Cross et.al. (2002) (76) nur eine Unterscheidung adenomatös vs. HP verlangen, während Denis et.al. eine genauere Zuordnung erwarteten. Unter den restlichen Studien handelte es sich um vier Expert:innengruppen (77,79,83,84), drei Nicht-Expert:innengruppen (75,80,82), und um zwei gemischte Teilnehmer:innengruppen (60,81).

Die Anzahl der in den Studiensets enthaltenen Beispielen reichte von 12 Beispielen bei Turner et.al. (82), bis zu 457 bei Risio et.al. (80).

Die Anzahl der teilnehmenden Patholog:innen reichten von zwei (60) bei Foss et.al. bis 28 bei Turner et.al. (82).

Diverse Autor:innen untersuchten den Einfluss von Konsensusveranstaltungen auf die Ergebnisse. Lediglich Gunia et.al. (70) fanden bei einer der paarweisen Auswertungen einen Wert, der etwas unter den Werten in der Vorrunde war. ($\kappa=0,58$ vs. $0,65$).

Hervorzuheben ist, dass bei Osmond et.al. (65) insbesondere die Gruppe der Allgemeinpatholog:innen ('community pathologists') von der Konsensusveranstaltung profitierte (von $\kappa=0,38$ auf $\kappa=0,51$).

Mahajan et.al. (64) stellten für den Kappa-Wert der villösen Komponente eine Steigerung von $\kappa=0,21$ auf $\kappa=0,37$ fest. Die Autor:innen stellten jedoch auch fest, dass es auch nach der Einführung von einheitlichen Kriterien, Schwierigkeiten und Unterschiede bei deren Anwendung bestehen können (64).

Farris et.al. (68) hingegen stellten eine geringe Verbesserung des Kappa-Werts fest ($\kappa=0,55$ vs. $\kappa=0,58$).

Vennelaganti et.al. (74) und Denis et.al. (78) veranlassten bereits vor Beginn der Studie eine Konsensusveranstaltung, um eine einheitliche Ausgangsbasis bei den Teilnehmer:innen zu schaffen. Hier ist der Einfluss der Konsensusveranstaltung nicht quantifizierbar.

Pai et.al. (26) hielt ebenso eine Konsensusveranstaltung ab, hier versuchten die teilnehmenden Patholog:innen sich bei den uneinheitlichen Diagnosen zu einigen.

Ensari et.al. zeigten, dass die Einführung einer einheitlichen Klassifikation eine deutliche Verbesserung des Kappa-Wertes nach sich führt ($\kappa=0,32$ vs. $\kappa=0,56$).

Autor:innen, die die Werte vor und nach Konsensusveranstaltungen auswerteten, stellten teils deutliche Verbesserungen fest.

Konsensusveranstaltungen scheinen so gut wie nur positive Auswirkungen auf die Interobserver-Variabilität zu haben und kaum Nachteile mit sich zu bringen. Es ist davon auszugehen, dass auch Konsensusveranstaltungen, die vor einer Auswertung stattfinden, positiven Einfluss haben, da z.B. ein einheitliches Klassifikationssystem eingeführt werden kann.

Die teilnehmenden Patholog:innen der diversen Studien wiesen unterschiedliche Ausbildungsgrade auf. So waren auf gastrointestinale Pathologie spezialisierte Patholog:innen, Allgemeinpatholog:innen und Assisenzärzt:innen dabei.

Der niedrigste Kappa-Wert von einer gemischten Gruppe aus Expert:innen und Nicht-Expert:innen erreichten Baldin et.al. (72), der höchste Kappa-Wert von Nicht-Expert:innen (76) erreichten Cross et.al. 2002.

Van Putten et.al. (81) fanden heraus, dass sich die Gruppe der Nicht-Expert:innen untereinander etwas einiger war als die Gruppe der Expert:innen ($\kappa=0,89$ vs. $\kappa=0,86$).

In der Studie von Cross et.al. (2000) (75) konnte für den:die Teilnehmer:in mit nur 6 Wochen Berufserfahrung während der Studie eine deutliche Verbesserung beobachtet werden, obwohl er:sie während der Studie kein Feedback bekam. Bei Gunia et.al. (70) zeigten die beiden erfahreneren Assistenzärzt:innen eine sehr gute Übereinkunft von $\kappa= 0,80$.

Auch Mahajan et.al. (64) konnte keinen Zusammenhang zwischen Berufserfahrung und Kappa-Werten finden.

Die Berufserfahrung der Patholog:innen von Osmond et.al. (65) war besonders breit gestreut, sie betrug zwischen weniger als einem Jahr und 27 Jahren. Auch Cross et.al. (2002) (76) hatten Patholog:innen mit einer Berufserfahrung von ca. 3 bis 19 Jahren.

Ob ein:eine Patholog:in Expert:in für gastrointestinale Pathologie ist oder nicht, scheint kein eindeutiger Faktor für die Reproduzierbarkeit der Diagnose zu sein. Assistenzärzt:innen mit sehr kurzer Ausbildungsdauer scheinen etwas benachteiligt, andere Assistenzärzt:innen zeigen hingegen sehr vielversprechende Ergebnisse.

Die Anzahl der teilnehmenden Patholog:innen und die Anzahl der Beispiele in den Studiensets variierte deutlich. Vennelaganti et.al. (74) machten Aussagen zur statistischen Aussagekraft ihrer Studie. Osmond et.al. (65) gaben an, im Voraus der Studie untersucht zu haben, wie viele Beispiele und Teilnehmer:innen inkludiert werden sollten, um aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen.

Die Anzahl der in den Studiensets inkludierten Beispiele sowie die Anzahl der Teilnehmer:innen wurden kaum begründet. Es stellt sich die Frage ob die

Autor:innen nicht nur bei den Ergebnissen die statistische Relevanz prüfen sollten, sondern auch beim Aufbau der Studie.

Diverse Autor:innen interessierten sich für die Ergebnisse in Abhängigkeit von der Größe der Polypen. Lasisi et.al. (63) schrieben, dass der Kappa-Wert bei den sehr kleinen Polypen (<6mm) etwas höher war als bei den Polypen mit 6-9mm ($\kappa=0,29$ vs. $\kappa=0,26$). Mahajan et.al. (64) erzielten bei der Untersuchung von Polypen, die <1cm waren die Kappa-Werte $\kappa=0,21$ und $\kappa=0,37$ – je vor und nach Konsensusveranstaltung.

Osmond et.al. (65) stellten in der Gruppe der Polypen <1cm einen deutlich höheren Kappa-Wert fest als bei den Polypen >1cm ($\kappa=0,68$ vs. $\kappa=0,55$).

Van Putten et al. (81) stellten keinen eindeutigen Einfluss der Polypen-Größe fest, die Kappa-Werte in den Kategorien 1-5mm, 5-9mm und ≥ 10 mm lagen zwischen $\kappa=0,84$ - $0,89$. Es ist zu beachten, dass van Putten et.al. (81) nur zwischen den Kategorien adenomatös und nicht-adenomatös unterscheiden ließen.

Die Größe der Polypen zeigte keinen einheitlichen Einfluss auf die Reproduzierbarkeit der Diagnose. Lasisi et. al. (63) beobachtete eine bessere Übereinkunft bei den sehr kleinen Polypen als bei den kleinen, die Differenz des Kappa-Werts war allerdings sehr gering und lag bei $\kappa=0,03$. (63)

Osmond et.al. (65) beobachteten ebenfalls, dass der Kappa-Wert bei den kleinen Polypen größer war als bei den großen, die Differenz der Kappa-Werte betrug $\kappa=0,13$. Van Putten et.al. (81) hingegen stellte keinen Unterscheid bezogen auf die Polypgröße fest.

Farris et.al. (68) zeigten für linksseitige Polypen $\kappa= 0,46$ - $0,68$, für rechtsseitige Polypen $\kappa=0,28$ - $0,48$. Wong et.al. (79) fanden für linksseitige Polypen $\kappa=0,52$, für rechtsseitige $\kappa=0,28$.

Schachschal et.al. (84) fanden bei größeren (>5mm) rechtsseitigen Polypen ebenso eine geringere Übereinstimmung als bei kleineren linksseitigen Polypen.

Außerdem konnten Schachschal et.al. (84) feststellen, dass vor allem rechtsseitige HPs >5mm als SSLs reevaluiert wurden. Diese Werte wurden nicht als Kappa-Werte angegeben.

Es erscheint eindeutig, dass sich die Teilnehmer:innen bei der Bestimmung von linksseitigen Polypen deutlich einiger sind als bei rechtsseitigen. Farris et.al. (68) und Wong et.al. (79) fanden jeweils eine Differenz des Kappa-Werts von $\kappa=0,20$ (68), bzw. $\kappa=0,24$ (79).

Bei Foss et.al. (60) wiesen tubuläre Adenome einen Kappa-Wert von $\kappa=0,61$ auf. Villöse Subtypen schnitten deutlich schlechter ab, TVA $\kappa=0,38$, VA $\kappa=0,18$.

Van Putten et.al. (81) maßen für die Kategorie der villösen Komponente (alle konventionellen Adenome mit $\geq 25\%$ villösem Anteil) einen Kappa-Wert von $\kappa=0,55$.

Terry et.al. (62) beschrieben zwar eine Verbesserung der Übereinstimmung der Teilnehmer:innen bei Zusammenlegung der Kategorien tubulovillös und villös, gaben aber keinen genauen Wert an (62).

Denis et.al. (78) stellten bei der Gruppe der villösen Adenome einen Kappa-Wert von $\kappa=0,44$ fest – Costantini et.al. (77) hingegen $\kappa=0,36$ (Median). Für die Kategorien der TA stellte Costantini et. al. (77) mediane Kappa Werte von $\kappa=0,50$, für tubulovillös $\kappa=0,15$ und für die Unterscheidung tubulovillös vs. villös wurde ein Kappa-Wert von $\kappa=0,34$ erreicht (77).

In der Gruppe der konventionellen Adenome scheint vor allem die quantitative Bestimmung des villösen Anteils Schwierigkeiten zu bereiten.

Wie erwartet bringt eine Vereinfachung der Kategorien eine Verbesserung in der Reproduzierbarkeit. Ob die zusammengelegte Kategorie tubulovillös/villös für die Routinearbeit exakt genug ist, bleibt offen.

Bei Farris et.al. (68) wies die Kategorie der SSLs den schlechtesten Kappa-Wert auf ($\kappa=0,32-0,48$), den besten die Kategorie der TSAs ($\kappa=0,78-0,83$). Im Gegenzug zeigten Vennelaganti et.al. (74), dass SSLs und TSAs gleich gute Kappa-Werte ($\kappa=0,44$) aufwiesen, HPs wiesen höhere Kappa-Werte auf ($\kappa=0,55$).

Ensari et.al. (71) erreichten in der ersten Runde nur für gemischt hyperplastische/adenomatöse Polypen einen noch niedrigeren Wert als für SSLs ($\kappa=0,30$). Die Kappa-Werte für TSAs lagen bei $\kappa=0,43$ für HPs bei $\kappa=0,42$. Die Kappa-Werte nach der Konsensusveranstaltung lagen bei $\kappa=0,91$ (SSLs), $\kappa=0,98$ (HPs) und $\kappa=0,85$ (TSAs) (71).

In der Arbeit von Schachschal et.al. (84) hatte die Kategorie der SSLs den niedrigsten Kappa-Wert im Vergleich zu den anderen Kategorien – $\kappa=0,31$. Bei Foss et.al. (60) betrug der Kappa-Wert für SSLs $\kappa=0,01$. Bei Schachschal et.al. (84) sowie Foss et.al. (60) waren nur eine geringe Anzahl an SSLs inkludiert.

In der Studie von Schachschal et.al. (84) lag der Kappa-Wert für HPs bei $\kappa=0,45$. Wong et.al. (79) fanden, dass SSLs die niedrigsten Kappa-Werte aufwiesen ($\kappa=0,38$), HPs lagen bei $\kappa=0,53$.

Einige Autor:innen untersuchten die Unterscheidung von SSLs und HPs genauer. Rau et.al. (83) und Pai et.al. (26) gaben an, dass genau diese Unterscheidung Probleme bereitete.

Die Kappa-Werte im direkten Vergleich betrugen $\kappa=0,49$ bei Allende et.al. (73), $\kappa=0,66$ (MVHP vs. SSL) bei Bettington et.al. (18) und $\kappa=0,77$ für die Lichtmikroskopie bei Risio et.al. (80). Denis et.al. (78) fanden, dass SSLs von unspezialisierten Patholog:innen überdiagnostiziert wurden. Nur 15,7% der SSL-Diagnosen wurden von den Expert:innen bestätigt. Im Konsensusmeeting von Pai et.al. (26) wurde in 30 der insgesamt 276 Beispielen die Diagnose von HP zu SSL bzw. von SSL zu HP geändert. Gunia et.al. (70) gaben an, dass sich die Patholog:in mit der geringsten Erfahrung linksseitige Polypen eher als HPs und rechtsseitige Polypen eher als SSLs diagnostizierte.

In dieser Kategorie schnitten SSLs am schlechtesten ab. TSAs und HPs wiesen meist höhere Kappa-Werte auf. Jeweils Farris et.al. (68), Schachschal et.al. (84), Wong et.al. (79) und Ensari et.al. (71) fanden, dass die Kategorie der SSLs am schlechtesten oder mitunter am schlechtesten abschnitten. Bei Foss et.al. war die Übereinkunft der SSLs praktisch non existent. Bei Farris et.al. (68) schnitten die TSAs am besten ab. Bei Vennelaganti et.al. (74) schnitten SSLs und TSAs gleich gut ab, HPs wiesen deutlich höhere Werte auf. Ensari et.al. (71) fanden, dass TSAs und HPs gleichgestellt waren.

Die Kategorie der SSLs scheint auch weiterhin die Kategorie mit den meisten Schwierigkeiten zu sein und im Speziellen die Unterscheidung von HPs und SSLs scheint auch weiterhin für Schwierigkeiten zu sorgen.

Einige Autor:innen ließen die teilnehmenden Patholog:innen zwischen den Kategorien adenomatös vs. nicht adenomatös unterscheiden.

Foss et.al. (60) fanden bei der dieser Kategorisierung einen Kappa Wert von $\kappa=0,83$, Van Putten et.al. (81) einen vergleichbaren Kappa-Wert von $\kappa=0,88$.

Eine vergleichbare Einteilung ist in den Studien von Cross et.al. (2000, 2002) (75,76) und bei Costantini et.al. (77) vorhanden. Hier unterschieden die Teilnehmer:innen jeweils zwischen den Kategorien konventionelles Adenom (unabhängig des Subtyps) oder HP. Cross et.al. (75) fanden im Jahre 2000 einen Kappa-Wert zwischen $\kappa=0,48-0,94$, im Jahre 2002 (76) $\kappa=0,84-0,98$ (Werte jeweils für die Lichtmikroskopie).

Bei Costantini et.al. (77) lag der Kappa-Wert bei $\kappa=0,90$.

Sollten die Teilnehmer:innen zwischen den Kategorien adenomatös/ nicht adenomatös entscheiden, waren fast alle Kappa-Werte höher als wenn Patholog:innen die einzelnen Subtypen zuordnen sollten.

Dies ist allerdings als eine deutliche Vereinfachung der Klassifikation zu sehen, die zu auffallend hohen Kappa-Werten im Vergleich führt. Es ist fraglich, ob diese Einteilung spezifisch genug ist um Therapieentscheidungen darauf aufbauen lassen zu können.

Farris et.al. (68) konnten zeigen, dass Kappa-Werte bei Bekanntwerden der Lokalisation und Polypgröße abnahmen ($\kappa=0,55$ vs. $\kappa=0,48$). Gunia et.al. (70) stellten fest, dass der:die Teilnehmer:in mit der geringsten Erfahrung maßgeblich vom Bekanntwerden der Lokalisation beeinflusst wurde, er:sie stufte rechtsseitige Polypen eher als SSL ein, linksseitige eher als HP. Rau et.al. (83) fanden nach Bekanntgabe von Alter, Geschlecht, Größe des Polypen und Lokalisation eine leichte Verbesserung der Kappa Werte (von $\kappa=0,56$ auf $\kappa=0,63$).

Die Bekanntgabe von klinischen Zusatzinformationen zeigte keinen einheitlichen Einfluss auf die Diagnosequalität. Gunia et.al. (70) konnten eine Beeinflussung bei Bekanntgabe durch die Lokalisation feststellen. Rau et.al. (83) fanden, dass die Kappa-Werte durch Bekanntwerden der Zusatzinformationen verbesserten.

Risio et.al. (80) untersuchten, wie sich die Interobserver-Varibilität zwischen Glasobjektträgern vs. virtuellem Mikroskop verhielten. Risio et.al. (80) konnten für das optische Mikroskop einen Kappa-Wert von $\kappa=0,63$ erreichen, für die virtuelle Version $\kappa=0,65$. Der Unterschied zwischen virtueller und regulärer Mikroskopie wurde insbesondere bei der Kategorie ‚villöser Komponente‘ deutlich, hier wies die virtuelle Version einen Kappa-Wert von $\kappa=0,66$ auf, das klassische Mikroskop $\kappa=0,52$. Bei der Unterscheidung SSL/ HP waren die Kappa-Werte in beiden Kategorien fast gleich, Lichtmikroskopie $\kappa=0,77$, virtuelle Mikroskopie $\kappa=0,79$ (80). Cross et.al. (2002) (76) veröffentlichten ebenso eine Studie, die die Reproduzierbarkeit zwischen gläsernen Objektträgern (Kappa-Werte zwischen $\kappa=0,84$ und $\kappa=0,98$) und Telepathologie-Bildern (Kappa-Werte zwischen $\kappa=0,90$ und $\kappa=1,0$) vergleichen sollte. Die Telepathologie ergab einen deutlichen zeitlichen Vorteil (5 Sekunden vs. 210 Sekunden im Durchschnitt) (76).

Die Methode der virtuellen Mikroskopie bzw. Telepathologie scheint sehr vielversprechend. Es ist zu erwähnen, dass die Arbeiten von Risio et.al. und Cross et.al. 2002 (76,80) primär die beiden Methoden miteinander vergleichen wollten. Da der Vergleich mittels Kappa-Statistik in der Beurteilung des histopathologischen Subtyps erfolgte, wurden diese Arbeiten eingeschlossen. Die Arbeiten, die diese Methoden verglichen, fanden kaum Nachteile gegenüber regulärer Lichtmikroskopie, in manchen Kategorien waren sie sogar überlegen.

Die Möglichkeit der virtuellen Mikroskopie bzw. Telepathologie könnte, sofern sie sich weiterhin als gute Alternative beweist, viele Dinge einfacher machen. Ringstudien, zum Beispiel als externe Qualitätssicherungsprogramme, könnten so vielen Teilnehmer:innen das gleiche Set an Beispielen zukommen lassen ohne Glasobjektträger zu verschicken.

Die Vergleichbarkeit der einzelnen Studien und derer Kappa-Werte ist nur bedingt möglich, da sie vom Aufbau, Probenauswahl, Anzahl der Proben und in der Auswertung eine hohe Variabilität aufwiesen.

Auch die Angabe von Kappa-Werten unterscheidet sich. So gaben zum Beispiel Cross et. al. in den Studien von 2000 und 2002 (75,76) keine Gesamt-Kappa-Werte

an, sondern verglichen die Werte aller Teilnehmer:innen einzeln gegeneinander bzw. mit der Originaldiagnose.

Baldin et.al. (72) gaben Kappa-Werte nur für serratierte Polypen, obwohl auch konventionelle Polypen untersucht wurden, an. Denis et.al. (78) gaben die Kappa-Werte nur für die Gruppe der Expert:innen an.

Jensen et.al. und Gunia et.al. (61,70) werteten die Kappa-Werte paarweise aus. Auch die Auswahl der Polypen muss bei der Interpretation der Gesamt-Kappa-Werte beachtet werden. Wong et.al. (79) hatte unter anderem auch Pseudopolypen in ihrem Studienset inkludiert.

Auch die Einschlusskriterien für die untersuchten Polypen müssen berücksichtigt werden, beispielsweise inkludierten Pai et.al (26) nur SSLs >5mm, die eindeutig orientierbar waren. Baldin et.al. (72) inkludierten nur Proben, die keine Fragmentationen aufwiesen.

All diese Ein- und Ausschlusskriterien, nachvollziehbar für ein Studiensetting, spiegeln die histopathologische Routinearbeit jedoch nicht wider.

Es handelt sich bei diesem Review um eine Auswahl an Arbeiten, die keinesfalls als komplett angesehen werden kann. Da nur Arbeiten eingeschlossen wurden, die ihre Werte mittels Kappa-Statistik angaben, wurden andere inhaltlich relevante Arbeiten (90) nicht berücksichtigt.

Weiters wurden nur Arbeiten in deutscher oder englischer Sprache eingeschlossen. Es erfolgte keine allgemeine Prüfung auf inhaltliche Qualität.

Ob es sich bei den teilnehmenden Patholog:innen um Expert:innen handelte oder nicht, ist lediglich eine Einschätzung. In Zukunft wäre es interessant, wenn auch der Ausbildungsgrad und die Berufserfahrung der Teilnehmer:innen routinemäßig erfasst werden würden.

Zusätzlich lag in dieser Arbeit der Fokus der Datenauswertung auf der Bestimmung des histopathologischen Subtyps. Weitere wichtige Aspekte, die in dieser Arbeit nicht bearbeitet wurden, sind die Übereinstimmung bei Bestimmung des Dysplasiegrads, Beurteilung des Resektionsrandes sowie Daten zur Intraobserver-Variabilität.

Es sollte bedacht werden, dass für ein vollständiges Abbild der Reproduzierbarkeit von histopathologischen Diagnosen bei kolorektalen Läsionen all oben genannten

Kenngößen von Bedeutung wären. In Zukunft sollten Metaanalysen folgen, die Vergleiche zwischen jeglichen Kenngößen vereinen.

Die Autor:innen der ‚European guidelines for quality assurance in colorectal cancer Screening and diagnosis‘ rufen auf, an externen Qualitätssicherungsprogrammen für pathologische Untersuchungen teilzunehmen (91). Eine Ausarbeitung und Einführung standardisierter Qualitätssicherungsprogrammen für organisierte KRK-Screeningprogramme wie auch von Denis et.al. verlangt, scheint unumgänglich.

Am wirksamsten scheinen deutlich vereinfachte Klassifikationsysteme zu sein. Ob diese vereinfachten Kategorien für eine gezielte Empfehlung für weiterführende Maßnahmen ausreichen, muss in weiteren Studien evaluiert werden.

Weitere Untersuchungen zur Auswirkung auf die Interobserver-Variabilität inklusiver aller Faktoren werden in Zukunft dringend benötigt.

11.1. Conclusio

Die Interobserver-Variabilität bei der Bestimmung des histopathologischen Subtyps von kolorektalen Polypen und Läsionen ist von Studie zu Studie sehr unterschiedlich. Auffallend ist auch, dass es scheinbar keinen objektiven Ziel-Wert für die Interobserver-Variabilität gibt, außer ‚je niedriger; desto besser‘. Trotz der umfassenden Datenlage sind die Daten oft nur schwer vergleichbar. Allerdings zeigt sich, dass die Kategorie der sessilen serratierten Läsionen und die Bestimmung des villösen Anteils oft eine Herausforderung für Studienteilnehmer:innen darstellen.

Allerdings zeigen die Studien durchaus Maßnahmen auf, mit denen die Interobserver-Variabilität gesenkt werden kann – unter anderem Konsensusveranstaltungen und die Anwendung vereinfachter Kriterien. Die gute Einsetzbarkeit von Telepathologie macht Mut, dass in Zukunft breiter angelegte Studien mit einer größeren Anzahl an Teilnehmer:innen durchgeführt werden können – so steht der Entwicklung und Einführung von externen Qualitätssicherungsprogrammen scheinbar nichts mehr im Wege.

12. Literaturverzeichnis

1. Aust D.E. und Barreton G.B. Sporadische Tumoren des Kolorektum. In: Pathologie - Verdauungstrakt und Peritoneum. 3. Auflage. Berlin (Deutschland): Springer; 2013.
2. Conteduca V, Sansonno D, Russi S, Dammacco F. Precancerous colorectal lesions. *Int J Oncol.* Oktober 2013;43(4):973–84.
3. Nagtegaal ID, Arends MJ, Odze RD, Rosty C, Makinen M, Pai RK. Tumors of the colon and rectum. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board Digestive system tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019.
4. Langner C. Nichtserratierte Vorläuferläsionen von Tumoren des Dickdarms. *Pathol.* November 2011;32(S2):206–10.
5. Munding J, Tannapfel A. Epidemiology of Colorectal Adenomas and Histopathological Assessment of Endoscopic Specimens in the Colorectum. *Viszeralmedizin.* Februar 2014;30(1):10–6.
6. Schmiegel W, Adler G, Frühmorgen P, Fölsch U, Graeven U, Layer P, u. a. Kolorektales Karzinom: Prävention und Früherkennung in der asymptomatischen Bevölkerung - Vorsorge bei Risikopatienten - Endoskopische Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Polypen und Karzinomen - Leitlinien der DGVS. *Z Für Gastroenterol.* Jänner 2000;38(1):49–75.
7. Schmiegel W, Buchberger B, Follmann M, Graeven U, Heinemann V, Langer T, u. a. S3-Leitlinie – Kolorektales Karzinom: Langversion 2.0 – November 2017 – AWMF-Registernummer: 021/007OL. *Z Für Gastroenterol.* Dezember 2017;55(12):1344–498.
8. Randi G, Edefonti V, Ferraroni M, La Vecchia C, Decarli A. Dietary patterns and the risk of colorectal cancer and adenomas: *Nutrition Reviews®* Vol. 68(7):389–408. *Nutr Rev.* 25. Juni 2010;68(7):389–408.
9. Beresford SAA, Johnson KC, Ritenbaugh C, Lasser NL, Snetselaar LG, Black HR, u. a. Low-Fat Dietary Pattern and Risk of Colorectal Cancer: The Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA.* 8. Februar 2006;295(6):643.
10. Lanza E, Yu B, Murphy G, Albert PS, Caan B, Marshall JR, u. a. The Polyp Prevention Trial Continued Follow-up Study: No Effect of a Low-Fat, High-Fiber, High-Fruit, and -Vegetable Diet on Adenoma Recurrence Eight Years after Randomization. *Cancer Epidemiol Biomark Amp Prev.* 1. September 2007;16(9):1745–52.
11. Vinogradova Y, Hippisley–Cox J, Coupland C, Logan RF. Risk of Colorectal Cancer in Patients Prescribed Statins, Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs,

- and Cyclooxygenase-2 Inhibitors: Nested Case-Control Study. *Gastroenterology*. August 2007;133(2):393–402.
12. Langner C. Serrated and Non-Serrated Precursor Lesions of Colorectal Cancer. *Dig Dis*. 2015;33(1):28–37.
 13. Sawhney MS, Dickstein J, LeClair J, Lembo C, Yee E. Adenomas with high-grade dysplasia and early adenocarcinoma are more likely to be sessile in the proximal colon. *Colorectal Dis*. August 2015;17(8):682–8.
 14. Vleugels JLA, Hazewinkel Y, Fockens P, Dekker E. Natural history of diminutive and small colorectal polyps: a systematic literature review. *Gastrointest Endosc*. Juni 2017;85(6):1169-1176.e1.
 15. Ferlitsch M, Moss A, Hassan C, Bhandari P, Dumonceau JM, Paspatis G, u. a. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 17. Februar 2017;49(03):270–97.
 16. Kang YK. Diminutive and Small Colorectal Polyps: The Pathologist's Perspective. *Clin Endosc*. 2014;47(5):404.
 17. Crockett SD, Nagtegaal ID. Terminology, Molecular Features, Epidemiology, and Management of Serrated Colorectal Neoplasia. *Gastroenterology*. Oktober 2019;157(4):949-966.e4.
 18. Bettington M, Walker N, Rosty C, Brown I, Clouston A, Wockner L, u. a. Critical Appraisal of the Diagnosis of the Sessile Serrated Adenoma: *Am J Surg Pathol*. Februar 2014;38(2):158–66.
 19. Pohl H, Srivastava A, Bensen SP, Anderson P, Rothstein RI, Gordon SR, u. a. Incomplete Polyp Resection During Colonoscopy—Results of the Complete Adenoma Resection (CARE) Study. *Gastroenterology*. Jänner 2013;144(1):74-80.e1.
 20. Davenport JR, Su T, Zhao Z, Coleman HG, Smalley WE, Ness RM, u. a. Modifiable lifestyle factors associated with risk of sessile serrated polyps, conventional adenomas and hyperplastic polyps. *Gut*. März 2018;67(3):456–65.
 21. Crockett SD, Snover DC, Ahnen DJ, Baron JA. Sessile Serrated Adenomas: An Evidence-Based Guide to Management. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Jänner 2015;13(1):11-26.e1.
 22. Hasegawa S, Mitsuyama, Keiichi, Kawano, Hiroshi, Arita, Keiko, Maeyama, Yasuhiko, Akagi, Yoshito, u. a. Endoscopic discrimination of sessile serrated adenomas from other serrated lesions. *Oncol Lett [Internet]*. 5. Juli 2011 [zitiert 12. Dezember 2022]; Verfügbar unter: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2011.341>
 23. Tadepalli US, Feihel D, Miller KM, Itzkowitz SH, Freedman JS, Kornacki S, u. a. A morphologic analysis of sessile serrated polyps observed during routine colonoscopy (with video). *Gastrointest Endosc*. Dezember 2011;74(6):1360–8.

24. Jochum W., Weber A., Barreton G. und Kirchner Th., Herausgeber. Kolon, Rektum und Analkanal. In: Pathologie. 5. Auflage. München (Deutschland): Elsevier, Urban & Fischer; 2012.
25. Torlakovic E, Skovlund E, Snover DC, Torlakovic G, Nesland JM. Morphologic Reappraisal of Serrated Colorectal Polyps: *Am J Surg Pathol*. Jänner 2003;27(1):65–81.
26. Pai RK, Hart J, Noffsinger AE. Sessile serrated adenomas strongly predispose to synchronous serrated polyps in non-syndromic patients. *Histopathology*. April 2010;56(5):581–8.
27. Bettington M, Walker N, Rosty C, Brown I, Clouston A, McKeone D, u. a. Clinicopathological and molecular features of sessile serrated adenomas with dysplasia or carcinoma. *Gut*. Jänner 2017;66(1):97–106.
28. Cenaj O, Gibson J, Odze RD. Clinicopathologic and outcome study of sessile serrated adenomas/polyps with serrated versus intestinal dysplasia. *Mod Pathol*. April 2018;31(4):633–42.
29. Liu C, Walker NI, Leggett BA, Whitehall VL, Bettington ML, Rosty C. Sessile serrated adenomas with dysplasia: morphological patterns and correlations with MLH1 immunohistochemistry. *Mod Pathol*. Dezember 2017;30(12):1728–38.
30. Bettington ML, Walker NI, Rosty C, Brown IS, Clouston AD, McKeone DM, u. a. A clinicopathological and molecular analysis of 200 traditional serrated adenomas. *Mod Pathol*. März 2015;28(3):414–27.
31. O'Brien MJ, Zhao Q, Yang S. Colorectal serrated pathway cancers and precursors. *Histopathology*. Jänner 2015;66(1):49–65.
32. Torlakovic EE, Gomez JD, Driman DK, Parfitt JR, Wang C, Benerjee T, u. a. Sessile Serrated Adenoma (SSA) vs. Traditional Serrated Adenoma (TSA): *Am J Surg Pathol*. Jänner 2008;32(1):21–9.
33. Bettington M, Walker N, Rosty C, Brown I, Clouston A, McKeone D, u. a. Serrated tubulovillous adenoma of the large intestine. *Histopathology*. März 2016;68(4):578–87.
34. Anderson JC, Butterly LF, Robinson CM, Weiss JE, Amos C, Srivastava A. Risk of Metachronous High-Risk Adenomas and Large Serrated Polyps in Individuals With Serrated Polyps on Index Colonoscopy: Data From the New Hampshire Colonoscopy Registry. *Gastroenterology*. Jänner 2018;154(1):117-127.e2.
35. Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, Batts KP, Burke CA, Burt RW, u. a. Serrated Lesions of the Colorectum: Review and Recommendations From an Expert Panel. *Am J Gastroenterol*. September 2012;107(9):1315–29.
36. Gondal G, Grotmol T, Hofstad B, Bretthauer M, Eide T, Hoff G. Biopsy of Colorectal Polyps Is Not Adequate for Grading of Neoplasia. *Endoscopy*. 5. Dezember 2005;37(12):1193–7.

37. Nguyen LH, Goel A, Chung DC. Pathways of Colorectal Carcinogenesis. *Gastroenterology*. Jänner 2020;158(2):291–302.
38. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. Juni 1990;61(5):759–67.
39. Pino MS, Chung DC. The Chromosomal Instability Pathway in Colon Cancer. *Gastroenterology*. Mai 2010;138(6):2059–72.
40. Pellman D. CANCER: A CINtillating New Job for the APC Tumor Suppressor. *Science*. 30. März 2001;291(5513):2555–6.
41. Ricci-Vitiani L, Fabrizio E, Palio E, De Maria R. Colon cancer stem cells. *J Mol Med*. November 2009;87(11):1097–104.
42. Humphries A, Wright NA. Colonic crypt organization and tumorigenesis. *Nat Rev Cancer*. Juni 2008;8(6):415–24.
43. O’Connell B, Hafiz N, Crockett S. The Serrated Polyp Pathway: Is It Time to Alter Surveillance Guidelines? *Curr Gastroenterol Rep*. Oktober 2017;19(10):52.
44. Bettington M, Walker N, Clouston A, Brown I, Leggett B, Whitehall V. The serrated pathway to colorectal carcinoma: current concepts and challenges. *Histopathology*. Februar 2013;62(3):367–86.
45. Leggett B, Whitehall V. Role of the Serrated Pathway in Colorectal Cancer Pathogenesis. *Gastroenterology*. Mai 2010;138(6):2088–100.
46. Jass JR. Neoplastic progression occurs through mutator pathways in hyperplastic polyposis of the colorectum. *Gut*. 1. Juli 2000;47(1):43–9.
47. Herszényi L. The “Difficult” Colorectal Polyps and Adenomas: Practical Aspects. *Dig Dis*. 2019;37(5):394–9.
48. Corley DA, Jensen CD, Marks AR, Zhao WK, Lee JK, Doubeni CA, u. a. Adenoma Detection Rate and Risk of Colorectal Cancer and Death. *N Engl J Med*. 3. April 2014;370(14):1298–306.
49. Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, Polkowski M, Wojciechowska U, Didkowska J, u. a. Quality Indicators for Colonoscopy and the Risk of Interval Cancer. *N Engl J Med*. 13. Mai 2010;362(19):1795–803.
50. Hetzel JT, Huang CS, Coukos JA, Omstead K, Cerda SR, Yang S, u. a. Variation in the Detection of Serrated Polyps in an Average Risk Colorectal Cancer Screening Cohort: *Am J Gastroenterol*. Dezember 2010;105(12):2656–64.
51. Hassan C, Quintero E, Dumonceau JM, Regula J, Brandão C, Chaussade S, u. a. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 12. September 2013;45(10):842–64.

52. Kahi CJ, Imperiale TF, Juliar BE, Rex DK. Effect of Screening Colonoscopy on Colorectal Cancer Incidence and Mortality. *Clin Gastroenterol Hepatol.* Juli 2009;7(7):770–5.
53. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, Wooldrage K, Hart AR, Northover JM, u. a. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet.* Mai 2010;375(9726):1624–33.
54. Lauby-Secretan B, Vilahur N, Bianchini F, Guha N, Straif K. The IARC Perspective on Colorectal Cancer Screening. *N Engl J Med.* 3. Mai 2018;378(18):1734–40.
55. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom: Kurzversion 2.1. Januar 2019 AWMF- Registernummer: 021/007OL, [http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales Karzinom/](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales%20Karzinom/)[abgerufen am 18.12.2022]. 2019.
56. Robertson DJ, Lieberman DA, Winawer SJ, Ahnen DJ, Baron JA, Schatzkin A, u. a. Colorectal cancers soon after colonoscopy: a pooled multicohort analysis. *Gut.* Juni 2014;63(6):949–56.
57. Pabby A, Schoen RE, Weissfeld JL, Burt R, Kikendall JW, Lance P, u. a. Analysis of colorectal cancer occurrence during surveillance colonoscopy in the dietary Polyp Prevention Trial. *Gastrointest Endosc.* März 2005;61(3):385–91.
58. Jahn B, Sroczynski G, Bundo M, Mühlberger N, Puntischer S, Todorovic J, u. a. Effectiveness, benefit harm and cost effectiveness of colorectal cancer screening in Austria. *BMC Gastroenterol.* Dezember 2019;19(1):209.
59. Viera AJ, Garrett JM. Understanding interobserver agreement: the kappa statistic. *Fam Med.* Mai 2005;37(5):360–3.
60. Foss FA, Milkins S, McGregor AH. Inter-observer variability in the histological assessment of colorectal polyps detected through the NHS Bowel Cancer Screening Programme: Inter-observer variability in polyp diagnosis. *Histopathology.* Juli 2012;61(1):47–52.
61. Jensen P, Krogsgaard MR, Christiansen J, Braendstrup O, Johansen A, Olsen J. Observer variability in the assessment of type and dysplasia of colorectal adenomas, analyzed using kappa statistics. *Dis Colon Rectum.* Februar 1995;38(2):195–8.
62. Terry MB, Neugut AI, Bostick RM, Potter JD, Haile RW, Fenoglio-Preiser CM. Reliability in the classification of advanced colorectal adenomas. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* Juli 2002;11(7):660–3.
63. Lasisi F, Mouchli A, Riddell R, Goldblum JR, Cummings OW, Ulbright TM, u. a. Agreement in interpreting villous elements and dysplasia in adenomas less than one centimetre in size. *Dig Liver Dis.* Dezember 2013;45(12):1049–55.

64. Mahajan D, Downs-Kelly E, Liu X, Pai RK, Patil DT, Rybicki L, u. a. Reproducibility of the villous component and high-grade dysplasia in colorectal adenomas <1 cm: implications for endoscopic surveillance. *Am J Surg Pathol.* März 2013;37(3):427–33.
65. Osmond A, Li-Chang H, Kirsch R, Divaris D, Falck V, Liu DF, u. a. Interobserver variability in assessing dysplasia and architecture in colorectal adenomas: a multicentre Canadian study. *J Clin Pathol.* September 2014;67(9):781–6.
66. Mollasharifi T, Ahadi M, Jamali E, Moradi A, Asghari P, Maroufizadeh S, u. a. Interobserver Agreement in Assessing Dysplasia in Colorectal Adenomatous Polyps: A Multicentric Iranian Study. *Iran J Pathol.* 1. Mai 2020;15(3):167–74.
67. Hamilton SR, Bosman FT, Boffetta R, Ilyas M, Morreau H, Nakamura S-I, Quirke P, Riboli E and Sobin LH. Tumors of the colon and rectum. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board Digestive system tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2000.
68. Farris AB, Misdraji J, Srivastava A, Muzikansky A, Deshpande V, Lauwers GY, u. a. Sessile serrated adenoma: challenging discrimination from other serrated colonic polyps. *Am J Surg Pathol.* Jänner 2008;32(1):30–5.
69. Khalid O, Radaideh S, Cummings OW, O'Brien MJ, Goldblum JR, Rex DK. Reinterpretation of histology of proximal colon polyps called hyperplastic in 2001. *World J Gastroenterol.* 2009;15(30):3767.
70. Gunia S, Berg T, Gradhand E, Becker S. Knowledge of the anatomical polyp location might bias the pathological classification of histologically equivocal colorectal serrated polyps – A consensus study performed by pathology trainees. *Pathol - Res Pract.* Februar 2011;207(2):116–20.
71. Ensari A, Bilezikçi B, Carneiro F, Doğusoy GB, Driessen A, Dursun A, u. a. Serrated polyps of the colon: how reproducible is their classification? *Virchows Arch Int J Pathol.* November 2012;461(5):495–504.
72. Baldin RKS, Júnior RAA, Azevedo M, Sebastião APM, Montemor M, Tullio LF, u. a. Interobserver variability in histological diagnosis of serrated colorectal polyps. *J Coloproctology.* Dezember 2015;35(04):193–7.
73. Allende DS, Pai RK, Xie H, Liu X. Colorectal Serrated Polyp With Stromal Changes: An Interobserver Agreement Study. *Gastroenterol Res.* 2019;12(6):299–304.
74. Vennelaganti S, Cuatrecasas M, Vennalaganti P, Kennedy KF, Srinivasan S, Patil DT, u. a. Interobserver Agreement Among Pathologists in the Differentiation of Sessile Serrated From Hyperplastic Polyps. *Gastroenterology.* Jänner 2021;160(1):452-454.e1.
75. Cross SS, Betmouni S, Burton JL, Dubé AK, Feeley KM, Holbrook MR, u. a. What levels of agreement can be expected between histopathologists assigning cases to discrete nominal categories? A study of the diagnosis of hyperplastic

and adenomatous colorectal polyps. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* September 2000;13(9):941–4.

76. Cross SS, Burton JL, Dubé AK, Feeley KM, Lumb PD, Stephenson TJ, u. a. Offline telepathology diagnosis of colorectal polyps: a study of interobserver agreement and comparison with glass slide diagnoses. *J Clin Pathol.* April 2002;55(4):305–8.
77. Costantini M. Interobserver agreement in the histologic diagnosis of colorectal polyps the experience of the multicenter adenoma colorectal study (SMAC). *J Clin Epidemiol.* März 2003;56(3):209–14.
78. Denis B, Peters C, Chapelain C, Kleinclaus I, Fricker A, Wild R, u. a. Diagnostic accuracy of community pathologists in the interpretation of colorectal polyps. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* Oktober 2009;21(10):1153–60.
79. Wong NACS, Hunt LP, Novelli MR, Shepherd NA, Warren BF. Observer agreement in the diagnosis of serrated polyps of the large bowel. *Histopathology.* Juli 2009;55(1):63–6.
80. Risio M, Bussolati G, Senore C, Vigna S, Frangipane E, Segnan N, u. a. Virtual microscopy for histology quality assurance of screen-detected polyps. *J Clin Pathol.* 1. Oktober 2010;63(10):916–20.
81. van Putten PG, Hol L, van Dekken H, Han van Krieken J, van Ballegooijen M, Kuipers EJ, u. a. Inter-observer variation in the histological diagnosis of polyps in colorectal cancer screening: Variation in the histological diagnosis of colorectal polyps. *Histopathology.* Mai 2011;58(6):974–81.
82. Turner JK, Williams GT, Morgan M, Wright M, Dolwani S. Interobserver agreement in the reporting of colorectal polyp pathology among bowel cancer screening pathologists in Wales. *Histopathology.* Mai 2013;62(6):916–24.
83. Rau TT, Agaimy A, Gehoff A, Geppert C, Jung K, Knobloch K, u. a. Defined morphological criteria allow reliable diagnosis of colorectal serrated polyps and predict polyp genetics. *Virchows Arch.* Juni 2014;464(6):663–72.
84. Schachschal G, Sehner S, Choschzick M, Aust D, Brandl L, Vieth M, u. a. Impact of reassessment of colonic hyperplastic polyps by expert GI pathologists. *Int J Colorectal Dis.* März 2016;31(3):675–83.
85. Birkner B.R. Evidenz-basierte Prävention des kolorektalen Karzinoms. *DMW - Dtsch Med Wochenschr.* Dezember 2003;128(49):2598–603.
86. Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Rickert A, Hoffmeister M. Protection From Colorectal Cancer After Colonoscopy: A Population-Based, Case–Control Study. *Ann Intern Med.* 4. Jänner 2011;154(1):22.
87. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, u. a. Prevention of Colorectal Cancer by Colonoscopic Polypectomy. *N Engl J Med.* 30. Dezember 1993;329(27):1977–81.

88. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorf-Vogelaar I, van Ballegoijen M, Hankey BF, u. a. Colonoscopic Polypectomy and Long-Term Prevention of Colorectal-Cancer Deaths. *N Engl J Med*. 23. Februar 2012;366(8):687–96.
89. Crockett SD, Nagtegaal ID. Terminology, Molecular Features, Epidemiology, and Management of Serrated Colorectal Neoplasia. *Gastroenterology*. Oktober 2019;157(4):949-966.e4.
90. Glatz K, Pritt B, Glatz D, Hartmann A, O'Brien MJ, Blaszyk H. A Multinational, Internet-Based Assessment of Observer Variability in the Diagnosis of Serrated Colorectal Polyps. *Am J Clin Pathol*. Juni 2007;127(6):938–45.
91. von Karsa L, Patnick J, Segnan N, Atkin W, Halloran S, Lansdorf-Vogelaar I, u. a. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: overview and introduction to the full supplement publication. *Endoscopy*. 2013;45(1):51–9.